

PCT/JPC3/12075

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21.10.03

RECEIVED

04 DEC 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年    9 月 2 6 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 8 0 1 3 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 2 8 0 1 3 7 ]

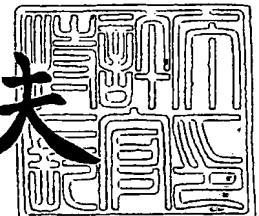
出      願      人                      エーザイ株式会社  
Applicant(s):

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP02EE0901  
【提出日】 平成14年 9月26日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
A61K 31/522

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 8 2 0 - 1

【氏名】 安田 信之

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東 2 - 2 - 1 シャトー東 2 0 1

【氏名】 井上 敬

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 丁目 1 9 - 1 パークヒル吾妻 3 -  
3 0 4

【氏名】 山崎 一斗

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮 2 丁目 3 9 番 1 号 エステスクエア 3 -  
4 0 6

【氏名】 長倉 廷

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 併用医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせる医薬。

【請求項 2】 医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする請求項 1 記載の医薬。

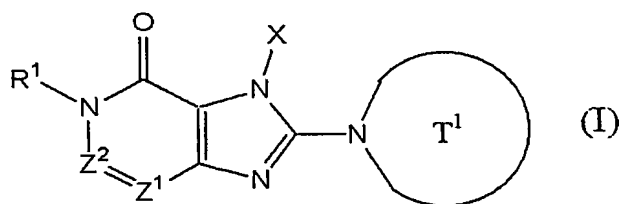
【請求項 3】 血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬。

【請求項 4】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と請求項 3 記載の医薬とを組み合わせる医薬。

【請求項 5】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が (S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジン、(S)-1-(2-((5-シアノピロリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジン、イソロイシルチアゾリジド、イソロイシルピロリジドおよびバリルピロリジドから選ばれるいずれか 1 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項 1 または 4 記載の医薬。

【請求項 6】 ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化 1】



〔式中、T<sup>1</sup> は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6～12 員複素環を意味する；

X は置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>～6 アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>～6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>～6 アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>6</sub>～10 アリール基、置換基を有していてもよい 5～1



0員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリールC<sub>1</sub>—6アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC<sub>1</sub>—6アルキル基を意味する；

また、XはT<sup>1</sup>中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、窒素原子または式—CR<sup>2</sup>=で表わされる基を意味する；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式—A<sup>0</sup>—A<sup>1</sup>—A<sup>2</sup>（式中、A<sup>0</sup>は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC<sub>1</sub>—6アルキレン基を意味する；A<sup>1</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式—O—CO—、式—CO—O—、式—NR<sup>A</sup>—、式—CO—NR<sup>A</sup>—、式—NR<sup>A</sup>—CO—、式—SO<sub>2</sub>—NR<sup>A</sup>—または式—NR<sup>A</sup>—SO<sub>2</sub>—を意味する；

A<sup>2</sup>およびR<sup>A</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>3</sub>—8シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、C<sub>2</sub>—6アルキニル基、C<sub>6</sub>—10アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、A<sup>2</sup>およびR<sup>A</sup>はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する。

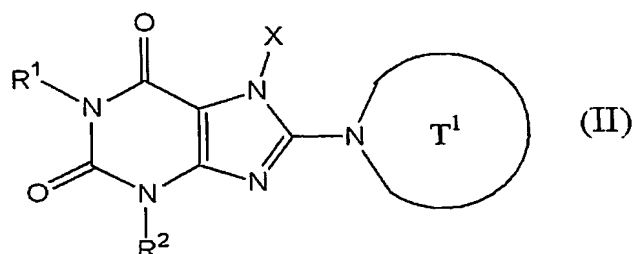
#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>3</sub>—8シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、C<sub>2</sub>—6アルキニル基、C<sub>6</sub>—10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6アルキルチオ基および式—CO—R<sup>B</sup>—R<sup>B2</sup>（式中、R<sup>B</sup>は単結合、酸素原子、式—NR<sup>B3</sup>—を意味し、R<sup>B2</sup>およびR<sup>B3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>3</sub>—8シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、C<sub>2</sub>—6アルキニル基、C<sub>6</sub>—10アリール基、5～10員ヘテロアリール基、C<sub>6</sub>—10アリールC<sub>1</sub>—6アルキル基、5～10員ヘテロアリールC<sub>1</sub>—6アルキル基、1—ピロリジニル基、1—モルフォリニル基、1—ピペラジニル基または1—ピペリジル基を意味する。）で表わされる基からな

る群を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である、請求項1または4記載の医薬。

【請求項7】ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤が一般式

【化2】



(式中、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記請求項6記載の $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ と同意義を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である、請求項1または4記載の医薬。

【請求項8】ビグアナイド剤がメトフォルミンである請求項1記載の医薬。

【請求項9】医薬が、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項1または2記載の医薬。

【請求項10】前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患である請求項9記載の医薬。

【請求項11】医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項3または4記載の医薬。

【請求項12】前記疾患が、消化管疾患である請求項11記載の医薬。

【請求項13】有効量の請求項1または2記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。

【請求項14】血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造における請求項1または2記載の医薬の使用。

【請求項15】有効量の請求項3または4記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。

【請求項16】血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造

における請求項 3 または 4 記載の医薬の使用。

【請求項 17】請求項 1 または 2 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法。

【請求項 18】請求項 3 または 4 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 GLP-2 による作用を増強する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用増強を特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビグアナイド剤からなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食餌により小腸下部の L 細胞から分泌されるホルモンであり、膵  $\beta$  細胞からグルコース依存的にインスリンの分泌を亢進することが知られている。GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ I V (DPP IV) により速やかに分解、不活性化されることから、DPP IV 阻害剤は糖尿病 (特に 2 型糖尿病)、肥満などの GLP-1 が関与する疾患の予防・治療剤となりうることが期待され、特許文献 1、2 および 3 には臨床試験において開発中の DPP IV 阻害剤が開示されている。

一方、ビグアナイド剤の一つであるメトホルミンは、糖尿病の予防・治療剤として汎用されている薬剤である。

最近、肥満非糖尿病患者においてメトホルミン投与により GLP-1 が増加したこと (非特許文献 1)、メトホルミンと GLP-1 の併用療法が 2 型糖尿病の治療に有用であること (非特許文献 2) が相次いで報告されている。しかしながら、メトホルミンによる一時的な GLP-1 の増加がもたらされたとしても、上記のごとく DPP IV により速やかに分解、不活性化されてしまうため、その持続的な増加は期待できず、そのため GLP-1 の作用は極めて減弱するとい

う問題がある。そこで、GLP-1の分解を抑制するDPP IV阻害剤とGLP-1を増加させるメトフォルミンとの併用により、相乗的にGLP-1の作用が增強されるものと考えられる。

非特許文献3および非特許文献4には、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用の可能性を示唆する記載があり、特許文献4および特許文献5には、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤との併用についての記載があるが、いずれも併用試験の具体的な結果は開示されていない。すなわち、GLP-1の作用增強を目的とする、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとを組み合わせる医薬は知られていない。

グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) は、GLP-1と同様食餌により小腸下部のL細胞から分泌されるホルモンであり、消化器疾患の予防・治療に有用であるとの報告がある。しかしながら、GLP-2もGLP-1と同様DPP IVにより速やかに分解、不活性化されるので、GLP-2の分解を抑制し、かつその作用を增強させる薬剤の開発が望まれる。しかしながら、メトフォルミン投与によるGLP-2の増加に関する報告、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用によるGLP-2の作用增強に関する報告は全くなされていない。

#### 【0003】

##### [特許文献1]

米国特許第6166063号明細書

##### [特許文献2]

米国特許第6011155号明細書

##### [特許文献3]

国際公開第99/61431号パンフレット

##### [特許文献4]

国際公開第01/52825号パンフレット

##### [特許文献5]

国際公開第01/97808号パンフレット

##### [非特許文献1]

エドアルド マヌッチ (Edoardo Mannucci), 外8名, 「ダイ

アビーツ ケア (Diabetes Care) 」, 2001年3月, 第24巻, 第3号, p. 489-494

[非特許文献2]

メッテ ザンダー (Mette Zander), 外4名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care) 」, 2001年4月, 第24巻, 第4号, p. 720-725

[非特許文献3]

サイモン エー ヒンケ (Simon A. Hinke), 外5名, 「バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications) 」, 2002年3月, 第291巻, 第5号, p. 1302-1308

[非特許文献4]

サイモン エー ヒンケ (Simon A. Hinke), 外9名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care) 」, 2002年8月, 第25巻, 第8号, p. 1490-1491

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記した状況に鑑み、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤を併用することにより、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

<1>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬;

<2>医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする<1>記載の医薬；

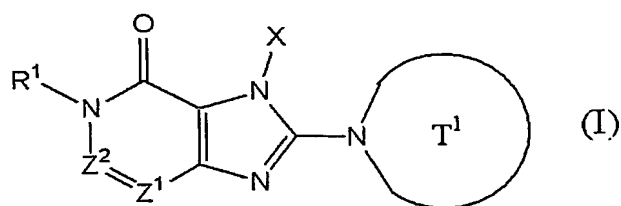
<3>血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬；

<4>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と<3>記載の医薬とを組み合わせる医薬；

<5>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が (S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジン、(S)-1-(2-((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジン、イソロイシルチアゾリジド、イソロイシルピロリジドおよびバリルピロリジドから選ばれるいずれか 1 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<6>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

【化 3】



〔式中、 $T^1$  は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6～12 員複素環を意味する；

$X$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；

また、 $X$  は  $T^1$  中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

$Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、窒素原子または式  $-CR^2=$  で表わされる基を意味する；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい 4～8 員ヘテロ環式基または式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup> (式中、A<sup>0</sup> は、単結合または下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキレン基を意味する；A<sup>1</sup> は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR<sup>A</sup>-、式-CO-NR<sup>A</sup>-、式-NR<sup>A</sup>-CO-、式-SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-または式-NR<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>-を意味する；

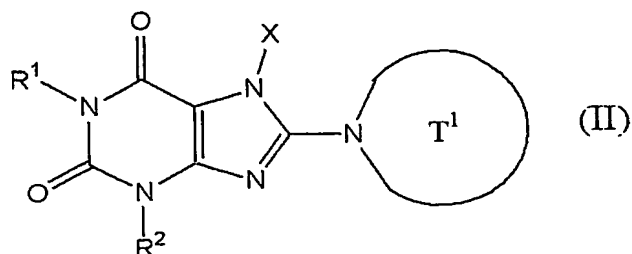
A<sup>2</sup> および R<sup>A</sup> は、それぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基または 4～8 員ヘテロ環式基を意味する。ただし、A<sup>2</sup> および R<sup>A</sup> はそれぞれ独立して下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

#### <置換基 B 群>

置換基 B 群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、4～8 員ヘテロ環式基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基および式-CO-R<sup>B</sup>-R<sup>B2</sup> (式中、R<sup>B</sup> は単結合、酸素原子、式-NR<sup>B3</sup>-を意味し、R<sup>B2</sup> および R<sup>B3</sup> はそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5～10 員ヘテロアリール基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5～10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または 1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<7>ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式

## 【化4】



(式中、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記<6>記載の $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ と同意義を意味する。)で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<8>ピグアナイド剤がメトフォルミンである<1>記載の医薬；

<9>医薬が、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<1>または<2>記載の医薬；

<10>前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患である<9>記載の医薬；

<11>医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<3>または<4>記載の医薬；

<12>前記疾患が、消化管疾患である<11>記載の医薬；

<13>有効量の<1>または<2>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法；

<14>血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造における<1>または<2>記載の医薬の使用；

<15>有効量の<3>または<4>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法；

<16>血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造における<3>または<4>記載の医薬の使用；

<17><1>または<2>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用を増強する方法。

<18><3>または<4>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型



GLP-2による作用を増強する方法；  
に関する。

#### 【0005】

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

#### 【0006】

なお、本明細書においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。

また、一般式 (I) および (II) で表される化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて一般式 (I) および (II) で表される化合物を生成する化合物をも包含する。

#### 【0007】

本願明細書において表わされる「C<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-

メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

#### 【0008】

本願明細書において表わされる「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

#### 【0009】

本願明細書において表わされる「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

#### 【0010】

本明細書中において表される「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

#### 【0011】

本明細書中において表わされる「C<sub>1</sub>-6 アルキレン基」とは前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、2, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

#### 【0012】

本明細書中において「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6 アル

キル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

#### 【0013】

本明細書中において表される「C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-1-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

#### 【0014】

本明細書中において表される「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2

ーメチルー2-ブチルチオ基、3-メチルー2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチルー1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチルー1-ペンチルチオ基、3-メチルー1-ペンチルチオ基、4-メチルー1-ペンチルチオ基、2-メチルー2-ペンチルチオ基、3-メチルー2-ペンチルチオ基、4-メチルー2-ペンチルチオ基、2-メチルー3-ペンチルチオ基、3-メチルー3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチルー1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチルー1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチルー1-ブチルチオ基、2-エチルー1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチルー2-ブチルチオ基等があげられる。

#### 【0015】

本明細書中において表わされる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

#### 【0016】

本明細書中において表される「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

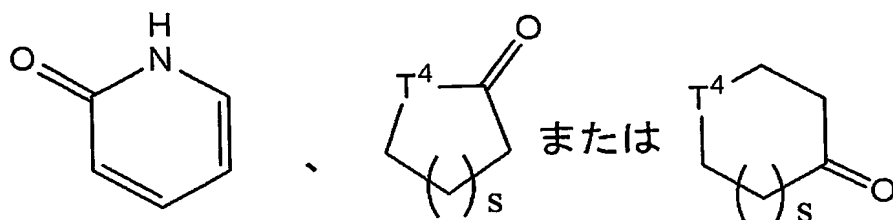
#### 【0017】

本明細書中において表わされる「4～8員ヘテロ環式基」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- ⑤単環式である非芳香族性の環式基を意味する。

この「4～8員ヘテロ環式基」における「4～8員ヘテロ環」とは具体的には例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環、式

## 【化5】



(式中、 $s$  は 1～3 の整数を意味し、 $T^4$  はメチレン基、酸素原子または式—N $T^5$ — (式中、 $T^5$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。) で表わされる環などが挙げられ、「4～8員ヘテロ環式基」とは、この「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」として好ましくは 1-ピロリジニル基、1-モルフォニル基、1-ピペリジニル基またはジヒドロフラン-2-オン-1-イル基である。

## 【0018】

本明細書中において表される「 $C_{6-10}$  アリール基」とは、炭素数 6～10 の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

## 【0019】

本明細書中において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、環式基の環を構成する原子の数が 5 ないし 10 であり、環式基の環を構成する原子中に 1 から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。この「5～10員ヘテロアリール基」における「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環式基の環を構成する原子の数が 5 ないし 10 であり、環式基の環を構成する原子中に 1 から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン

環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などが挙げられる。「5～10員ヘテロアリール基」とは、この「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

#### 【0020】

本明細書中において表わされる「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

#### 【0021】

本明細書中において表わされる「5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

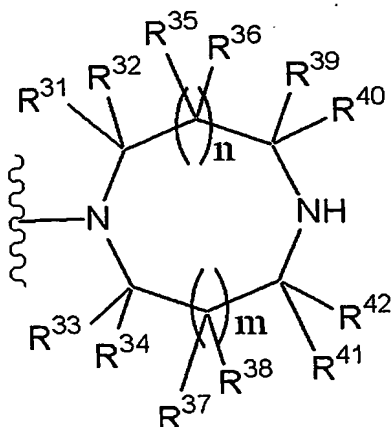
#### 【0022】

本明細書中において表わされる「環中2個の窒素原子を含む単環式または二環式である6～12員複素環」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が6ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に2個の窒素原子を含有し、
- ③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

## 【化 6】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31}$ ないし $R^{42}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を意味する。 $R^{31}$ ないし $R^{42}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

## 【0023】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) アミノ基；

(10) 式- $T^2$ - $T^3$  (式中、 $T^2$ は、単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式- $O-CO-$ 、式- $CO-O-$ 、式- $NR^T-$ 、式- $CO-NR^T-$ 、式- $NR^T-CO-$

、式 $\text{—SO}_2\text{—NR}^{\text{T}}$ または式 $\text{—NR}^{\text{T}}\text{—SO}_2\text{—}$ で表わされる基を意味し、 $\text{T}^3$ および $\text{R}^{\text{T}}$ は、それぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $\text{T}^3$ および $\text{R}^{\text{T}}$ はそれぞれ独立して下記置換基 $\text{T}$ 群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

#### <置換基 $\text{T}$ 群>

置換基 $\text{T}$ 群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基および $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基で表わされる基からなる群。)で表わされる基など置換基をあげることができる。

#### 【0024】

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。



## 【0025】

本明細書において表される「血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用増強」とは、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 による作用が増強されることを意味する。

## 【0026】

本明細書において表される「血中活性型 GLP-2 による作用増強」とは、血中活性型 GLP-2 の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型 GLP-2 による作用が増強されることを意味する。

## 【0027】

本明細書において表される「ビグアナイド剤」は、肝臓での糖新生及び糖原分解の抑制、骨格筋のインスリン感受性の増強、腸管からのグルコース吸収の抑制、摂食量抑制による体重減少などの作用を有する薬剤であり、例えば、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミン等が挙げられる。

## 【0028】

本明細書において表される「血中活性型 GLP-1 および／または血中活性型 GLP-2 が関与する疾患」とは、例えば糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧、動脈硬化症、消化管疾患等が挙げられる。

## 【0029】

本明細書において表される「血中活性型 GLP-2 が関与する疾患」とは、例えば消化管疾患等が挙げられる。

## 【0030】

本明細書において表される「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

## 【0031】

本発明の医薬は、活性成分である DPP IV 阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型 GLP-2 による作用増強を特徴とする医薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容さ

れる担体、賦形剤、結合剤等と混合し、製剤化されていてもよい。上記医薬の剤形としては、経口剤として、例えば顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤等、非経口剤として、例えば注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤等）、坐剤、外用剤（経皮製剤、軟膏剤等）が挙げられる。

### 【0032】

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

### 【0033】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセ

ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

#### 【0034】

経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使

用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

#### 【0035】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にDPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを同時に製剤化して得られる製剤の投与、2) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同時投与、3) DPP IV阻害剤と、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の時間差をおいての投与（例えば、DPP IV阻害剤、ビグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

#### 【0036】

本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。DPP IV阻害剤として(S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ)アセチル-2-シアノピロリジンまたは(S)-1-(2-((5-シアノピロリジン-2-イル)アミノ)エチル)アミノアセチル-2-シアノピロリジンを成人に経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.1-250mg、好ましくは1-100mgの範囲で選択できる。DPP IV阻害剤としてイソロイシルチアゾリジド、イソロイシルピロリジドまたはバ

リルピロリジドを経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.01-2.0mg/kg、好ましくは0.01-1.0mg/kgの範囲で選択できる。DPP IV阻害剤として一般式(I)および(II)で表わされる化合物またはその塩もしくはそれらの水和物を、成人に経口投与する場合、通常1日あたり0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mg、非経口投与の場合は、通常約1-3000 $\mu$ g/kg、好ましくは約3-1000 $\mu$ g/kgの範囲で選択できる。DPP IV阻害剤と組み合わせて用いる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる場合、通常成人の1日あたりの投与量は、10-2500mg、好ましくは100-1000mgである。

#### 【0037】

本発明において、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤は、それぞれ上記投与量を、1日1~数回に分けて投与することができる。

#### 【0038】

本発明の医薬において、各薬剤の投与量比率は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。例えば、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤の投与量比率は、重量比で通常1:1~1:2500、好ましくは1:10~1:250の範囲内であればよい。

#### 【0039】

##### 【発明の実施の形態】

#### 【0040】

本明細書において表される(S)-1-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ)アセチル-2-シアノピロリジンは、米国特許第6166063号に記載の方法で、(S)-1-(2-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジンは、米国特許第6011155号に記載の方法で製造することができる。

#### 【0041】

本明細書において表されるイソロイシルチアゾリジド、イソロイシルピロリジドおよびバリルピロリジドは、国際公開第99/61431号に記載の方法に準

じて製造することができる。

#### 【0042】

##### [一般合成方法]

本明細書において、一般式 (I) および (II) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

#### 【0043】

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$  および  $T^1$  は、前記定義と同意義を意味する。 $U^1$  および  $Hal$  はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。 $Pro^1$ 、 $Pro^2$  および  $Pro^3$  は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などのアミノ基の保護基を示す。 $U^2$  は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基、 $-B(OH)_2$ 、 $4,4,5,5$ -テトラメチル- $1,3,2$ -ジオキサボラン- $2$ -イル基、式  $-Sn(R^Z)_3$  (式中、 $R^Z$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

$R^{20}$  は、式  $-NR^A R^2$  (式中、 $R^A$  および  $R^2$  はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基、または置換基を有していてもよい  $4 \sim 8$  員ヘテロ環式基 (例えば  $1$ -ピロリジニル基、 $1$ -モルフォリニル基、 $1$ -ピペラジニル基または  $1$ -ピペリジル基など) を意味する。

$R^{21}$  は式  $-A^0 1 - A^2 - A^3$ 、または式  $-A^3$  (式中、 $A^0 1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  は前記定義と同意義を意味する。) で表わされる基を意味する。

$M$  は、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^Z)_3$  (式中、 $R^Z$  は前記定義と同意義を意味する。) などを意味する。

$s$  は、 $1$  ないし  $4$  を意味する。

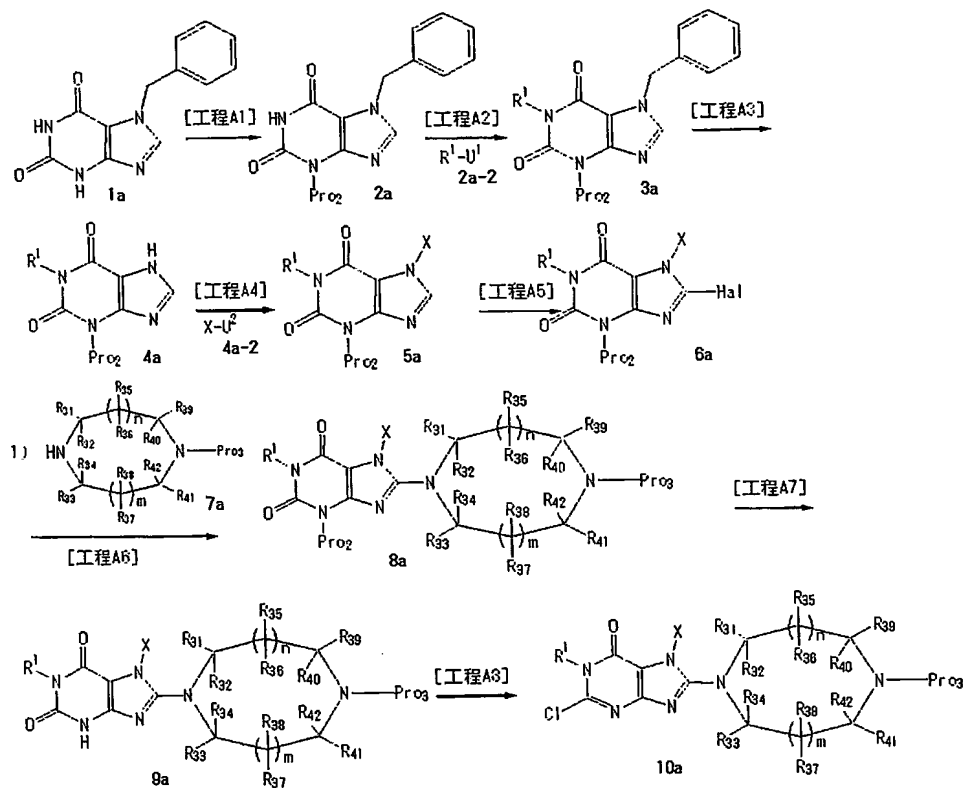
$R^{51} \sim R^{57}$  は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基を意味する。

$R_x$ 、 $R_y$  および  $R_z$  は、それぞれ独立して  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基を意味する。

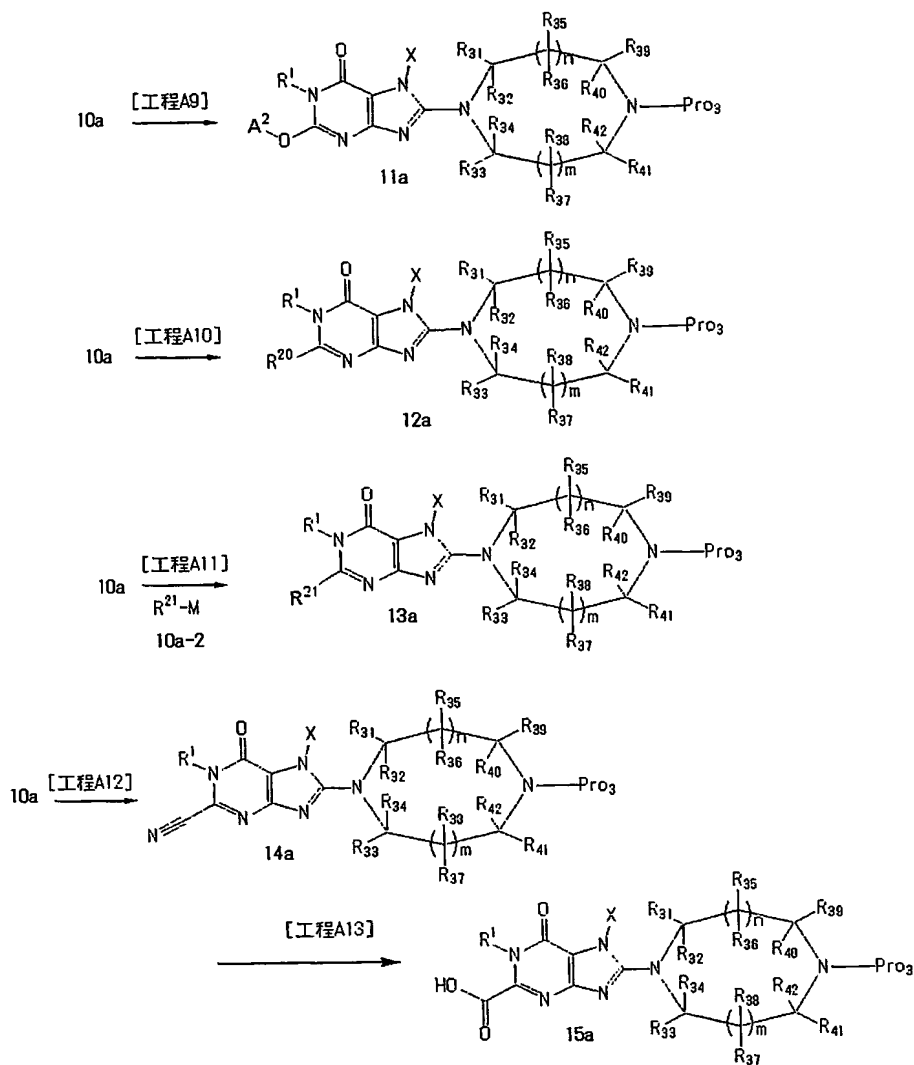
【0044】

製造方法A

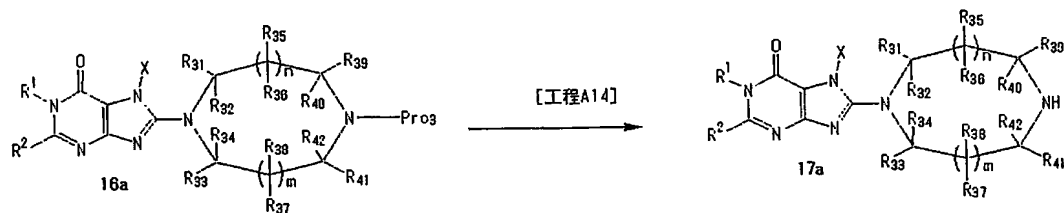
【化7】



## 【化8】



## 【化9】



## 【0045】

## 【工程A1】

化合物(1a) [CAS No. 56160-64-6]とアミノ基保護試薬を反応させることにより、化合物(1a)の3位のアミノ基に保護基を導入し、式(2a)の化合物を得る工程である。



アミノ基保護試薬としては、一般的にアミノ基への保護基の導入に用いられ試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。反応条件は、用いるアミノ基保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

反応溶媒は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができる。反応中、塩基を加えても加えなくても行うことができ、塩基としては例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で行うことができる。

【0046】

[工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を置換反応させることにより、化合物(2a)の化合物の1位の窒素原子に置換基を導入し、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、式 $R^1-U^1$ (式中、 $R^1$ および $U^1$ は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0

℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

〔工程A3〕

化合物(3a)の7位のアミノ基のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件は、N-ベンジル基のベンジル基の脱離反応に一般的に用いられている条件を用いることができる。具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

〔工程A4〕

化合物(4a)と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(4a)の化合物の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0047】

導入するXが置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10アリール基または置換基を

有していてもよい5～10員ヘテロアリール基の場合、化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。

この場合、ジクロロメタン、クロロフォルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0048】

##### [工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0049】

##### [工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(6a)および(7a)を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0050】

##### [工程A7]

化合物(8a)の3位のアミノ基の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させるアミノ基の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

また、保護基がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0051】

##### [工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro3がt-ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro3を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、t-ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

#### 【0052】

##### [工程A9]

化合物(10a)にアルコール( $A^2OH$ )を反応させ、化合物(11a)を

得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、または非存在下 0℃から 150℃の温度で反応を行うことができる。

#### 【0053】

##### [工程A10]

化合物(10a)にアミン(A<sup>2</sup>(RA)NHなど)を反応させ、化合物(12a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から 150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0054】

##### [工程A11]

化合物(10a)と化合物(10a-2)を、パラジウム触媒存在下反応させ、化合物(13a)を得る工程である。

アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタ

ノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等のパラジウム触媒、オルトトリルホスフィン、ジフェニルフォスフィノフェロセン等の有機リン系リガンド、ヨウ化銅等の金属塩の存在下、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0055】

##### [工程A12]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。

反応の条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0056】

##### [工程A13]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0057】

##### [工程A14]

化合物(16a)のPro3を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

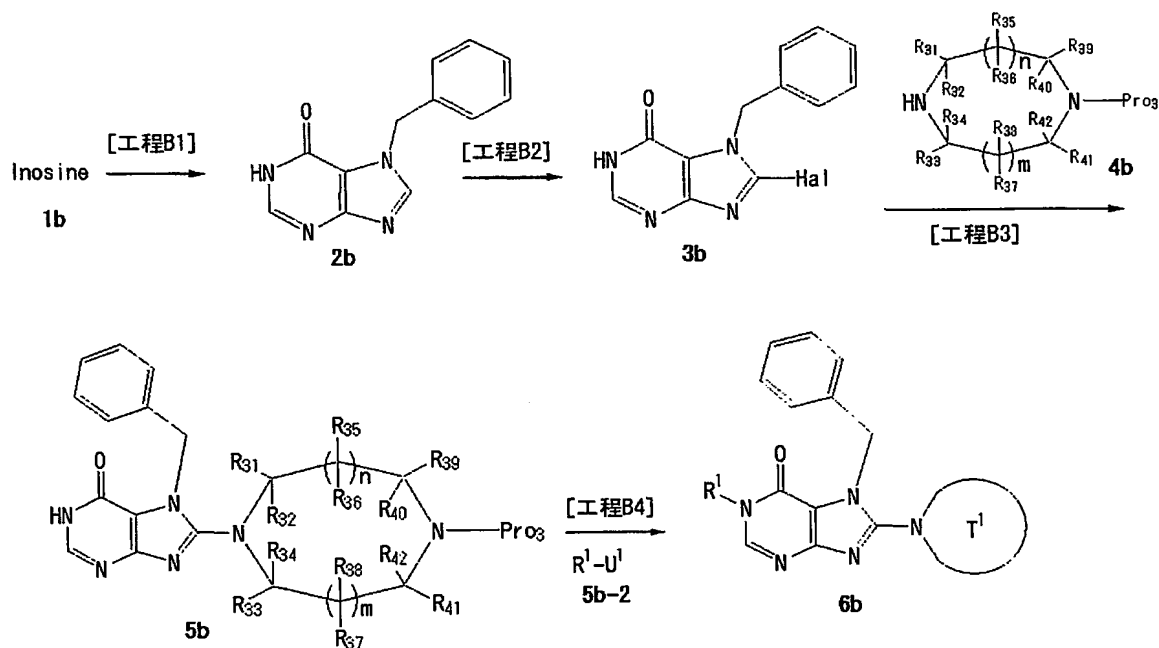
化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(13a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

Pro3の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

### 【0058】

#### 製造方法B

#### 【化10】



### 【0059】

#### 【工程B1】

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)の化合物を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール

ール等の溶媒中、ベンジルブロミドを 0℃から 150℃の温度で作用させ、濃塩酸を加えて、0℃から 150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。

#### 【0060】

##### [工程 B 2]

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

#### 【0061】

##### [工程 B 3]

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

#### 【0062】

##### [工程 B 4]

化合物 (5 b) の 1 位をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 b) を得る工程である。

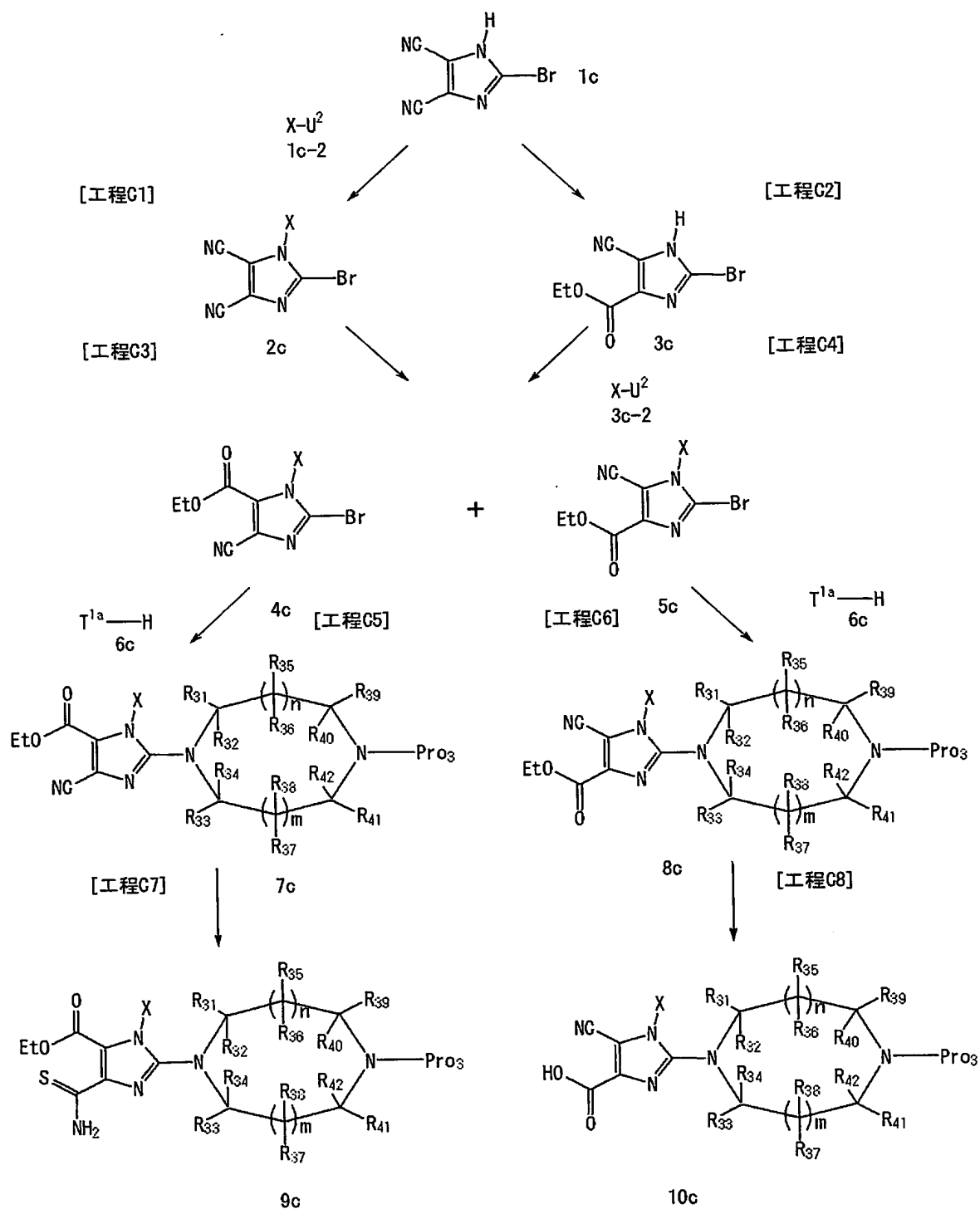
アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 2] の条件と同様に行う。P r o 3 の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば t -ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

#### 【0063】

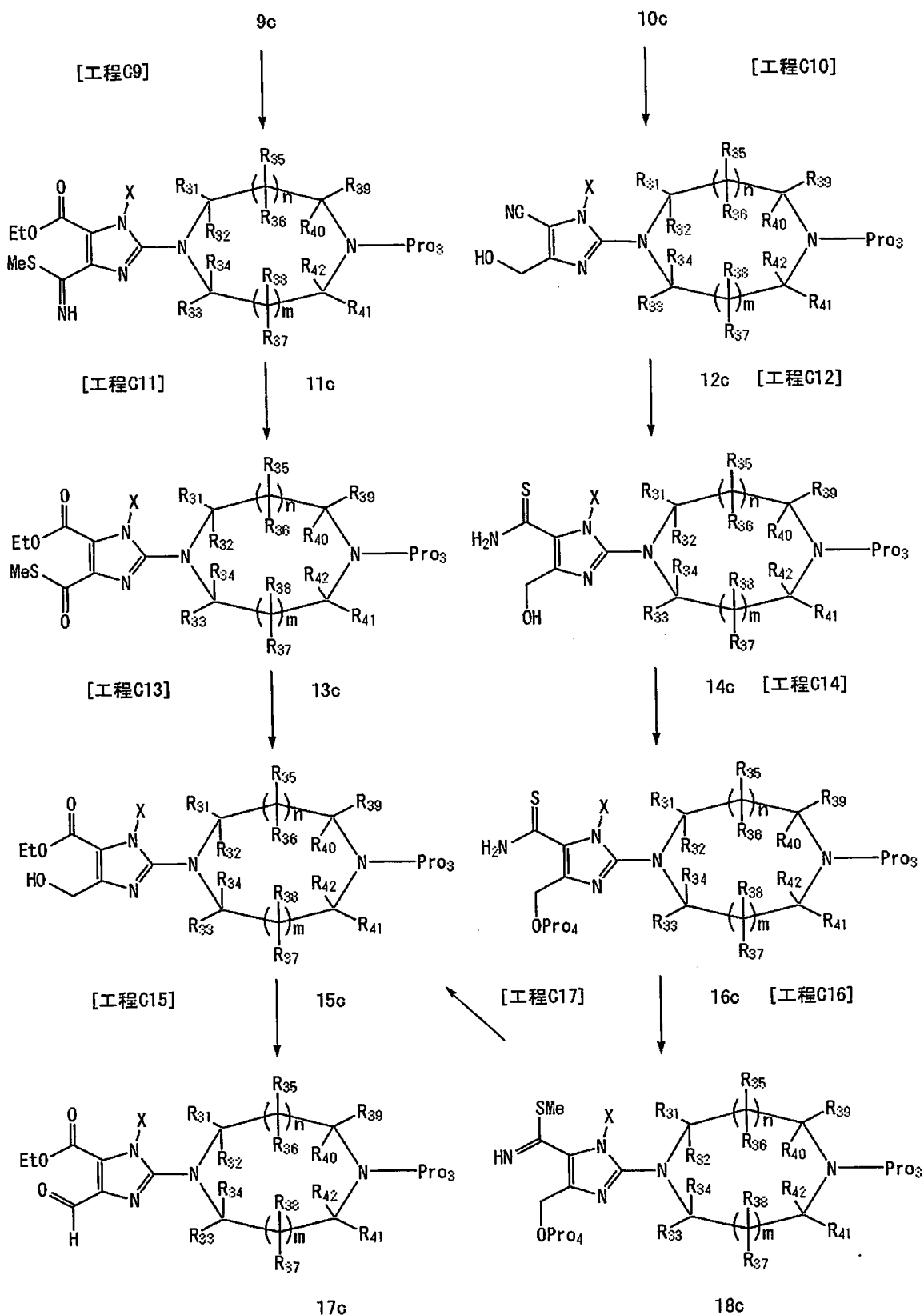
##### 製造方法 C



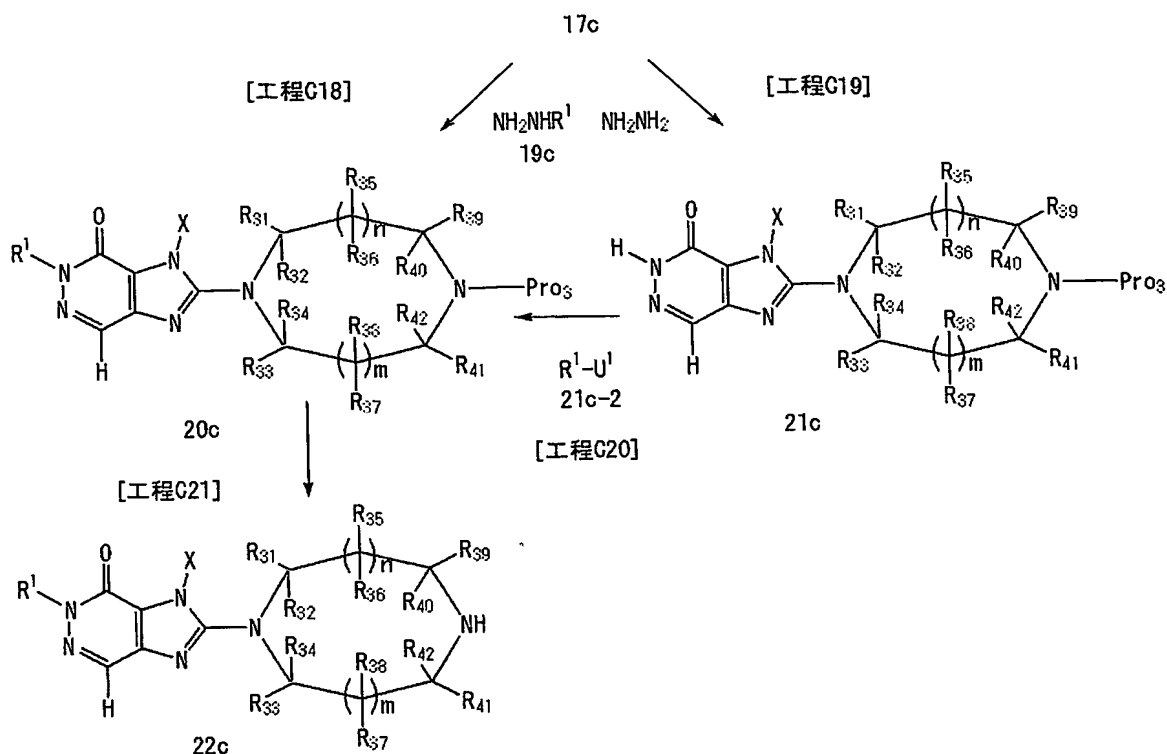
## 【化 11】



【化 1 2】



## 【化 13】



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、P r o 4 は t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。]

## 【0064】

## [工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を置換反応させることにより、化合物(2c)を得る工程である。

化合物(1c-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A4]、式(5a)に準ずる。

## 【0065】

## [工程C2]

化合物 (1 c) にエタノールを作用させ、化合物 (3 c) を得る工程である。反応条件としては、特に制限される物ではないが、エタノール中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流することが好ましい。

**【0066】****[工程 C 3]**

化合物 (2 c) にエタノールを反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得ることである。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の [工程 C 2]、式 (3 c) に準ずる。

**【0067】****[工程 C 4]**

化合物 (3 c) と化合物 (3 c-2) を置換反応させることにより、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。

化合物 (1 c-2) としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 A の [工程 A 4]、式 (5 a) に準ずる。

**【0068】****[工程 C 5]**

化合物 (4 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (7 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(4 c) および (6 c) を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

**【0069】**

## [工程 C 6]

化合物 (5 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (8 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の [工程 C 5]、式 (7 c) に準ずる。

## 【0070】

## [工程 C 7]

化合物 (7 c) のチオアミド化により、化合物 (9 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、またはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫化水素等を、0℃から150℃の温度で、作用させることができる。

## 【0071】

## [工程 C 8]

化合物 (8 c) の加水分解反応により、化合物 (10 c) を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を、0℃から100℃の温度で、作用させ、反応を行うことができる。

## 【0072】

## [工程 C 9]

化合物 (9 c) のメチル化により、化合物 (11 c) を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、テトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウムを、0℃から50℃の温度で作用させるか、またはアセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソ

プロピルエチルアミン等の塩基の存在下、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチル等のメチル化剤を、0℃から100℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

#### 【0073】

##### [工程C10]

化合物(10c)を還元することにより、化合物(12c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体を、-78℃から35℃の温度で作用させるか、または1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、-78℃から20℃の温度で、クロロギ酸イソブチル等の活性化剤を作用させた後、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を、-78℃から35℃の温度で作用させ、反応を行うことができる。

#### 【0074】

##### [工程C11]

化合物(11c)を加水分解することにより、化合物(13c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

#### 【0075】

## [工程 C 1 2]

化合物 (1 2 c) のチオアミド化により、化合物 (1 4 c) を得る工程である。

。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 C の [工程 C 7]、式 (9 c) に準ずる。

## 【0076】

## [工程 C 1 3]

化合物 (1 3 c) を還元することにより、化合物 (1 5 c) を得る工程である。

。

還元反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。

## 【0077】

## [工程 C 1 4]

化合物 (1 4 c) を保護することにより、化合物 (1 6 c) を得る工程である。

。

保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、t-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルクロロジフェニルシラン等のシリル化剤を用いて、反応を行うことができる。

## 【0078】

## [工程 C 1 5]

化合物 (15 c) を酸化することにより、化合物 (17 c) を得る工程である。

。

酸化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を、20℃から80℃の温度で、作用させるか、または、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、-78℃から-40℃の温度でジメチルスルホキシドおよびオキザリルクロリドからできた試薬を作用させた後、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を作用させ、反応を行うことができる。

#### 【0079】

##### [工程C16]

化合物 (16 c) のメチル化により、化合物 (18 c) を得る工程である。

メチル化反応の反応条件として、特に制限される物ではないが、製造方法Cの[工程C9]、式 (11 c) に準ずる。

#### 【0080】

##### [工程C17]

化合物 (18 c) を加水分解することにより、化合物 (15 c) を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限される物ではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

#### 【0081】



## [工程 C 18]

化合物 (17c) に化合物 (19c) を反応させ、化合物 (20c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(17c) および (19c) を混合し、20℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

## 【0082】

## [工程 C 19]

化合物 (17c) にヒドラジンを反応させ、化合物 (21c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Cの[工程 C 18]、式 (20c) に準ずる。

## 【0083】

## [工程 C 20]

化合物 (21c) と化合物 (21c-2) を置換反応させることにより、化合物 (20c) を得る工程である。

化合物 (21c-2) としては、式  $R^1-U^1$  (式中、 $R^1$  および  $U^1$  は前記定義とそれぞれ同意義を有する) で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-クロロアセトフェノン、(2-ブロモエチル) ベンゼン等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程 A 2]、式 (3a) に準ずる。

## 【0084】

## [工程 C 21]

化合物 (20c) の  $Pro^3$  を脱保護して、化合物 (22c) を得る工程であ

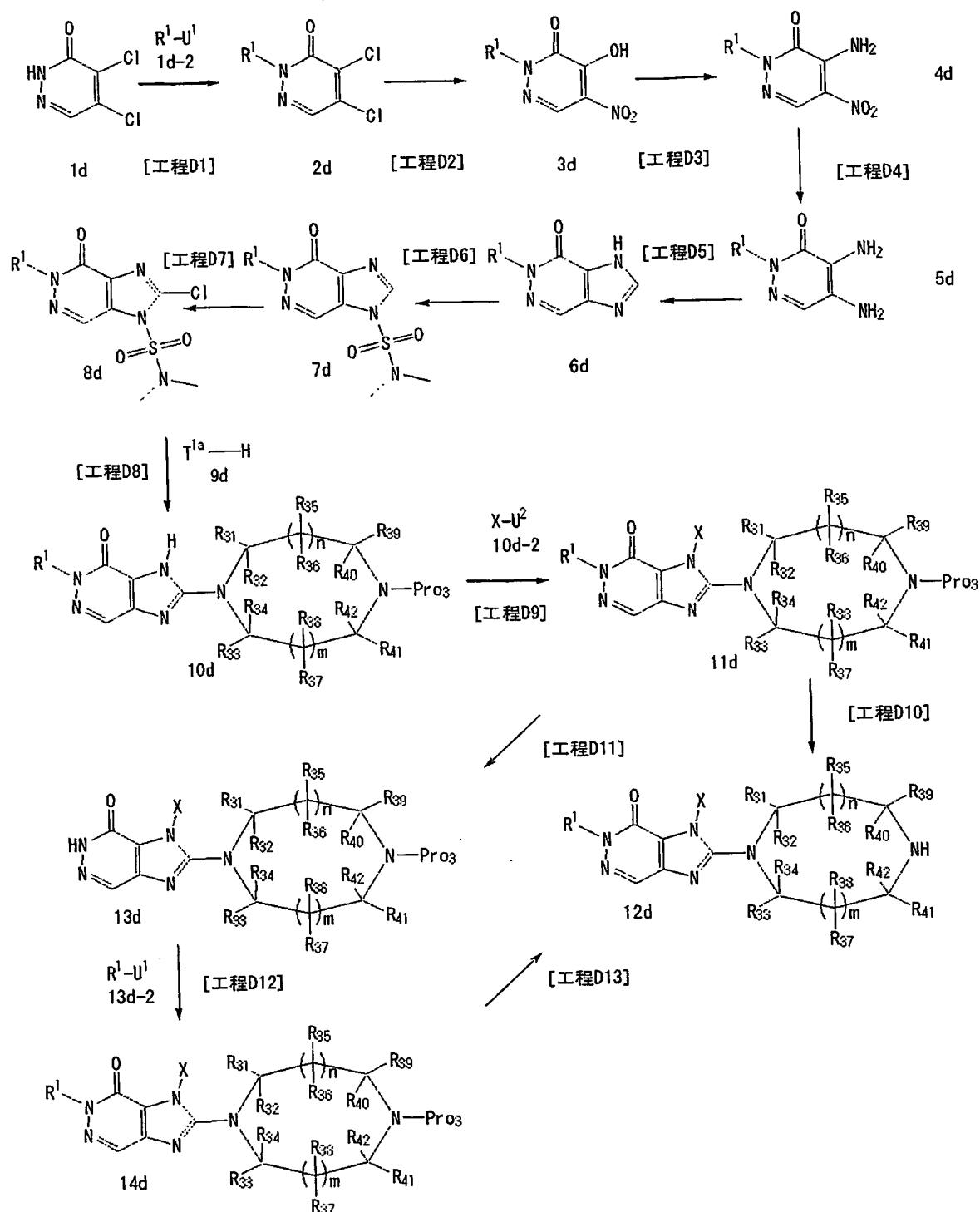
る。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A14], 式(17a)に準ずる。

【0085】

製造方法D

## 【化 1 4】



## 【0086】

## 【工程D1】

化合物(1d)と化合物(1d-2)を置換反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、等の溶媒中、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0087】

##### [工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒中、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸塩を、20℃から100℃の温度で、用いて反応を行うことができる。

#### 【0088】

##### [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0089】

## [工程 D 4]

化合物 (4 d) を還元することにより、化合物 (5 d) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒中、またはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

## 【0090】

## [工程 D 5]

化合物 (5 d) にオルトギ酸エステルを作用させることにより、化合物 (6 d) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下、20℃から200℃の温度で、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルを作用させ、反応を行うことができる。

## 【0091】

## [工程 D 6]

化合物 (6 d) にN, N-ジメチルスルファモイルクロライドを反応させることにより、化合物 (7 d) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭酸、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

## 【0092】

## [工程 D 7]

化合物 (7 d) のクロル化により、化合物 (8 d) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、一

100℃から20℃の温度で、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基を作用させた後、ヘキサクロロエタン、N-クロロこはく酸イミド等を作用させて、反応を行うことができる。

#### 【0093】

##### [工程D8]

化合物(8d)に化合物(9d)を反応させ、化合物(10d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(8d)および(9d)を混合し、0℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

#### 【0094】

##### [工程D9]

化合物(10d)と化合物(10d-2)を置換反応させることにより、化合物(11d)を得る工程である。

化合物(10d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A4]、式(5a)に準ずる。

#### 【0095】

##### [工程D10]

化合物(11d)のPro3を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。

脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Aの[工程A14]、式(17a)に準ずる。

## 【0096】

## [工程D11]

化合物(11d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13d)を得る工程である。

脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば、R<sup>1</sup>がベンジルオキシメチルの場合、ジクロロメタン等の溶媒中、三臭化ほう素、三塩化ほう素等を、-100℃から20℃の温度で、作用させて、反応を行うことができる。

こうした反応条件がN-Pro3の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、Pro3がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

## 【0097】

## [工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を置換反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。

化合物(13d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法Dの[工程D1]、式(2d)に準ずる。

## 【0098】

## [工程D13]

化合物 (14d) の  $\text{Pro}_3$  を脱保護して、化合物 (12d) を得る工程である。

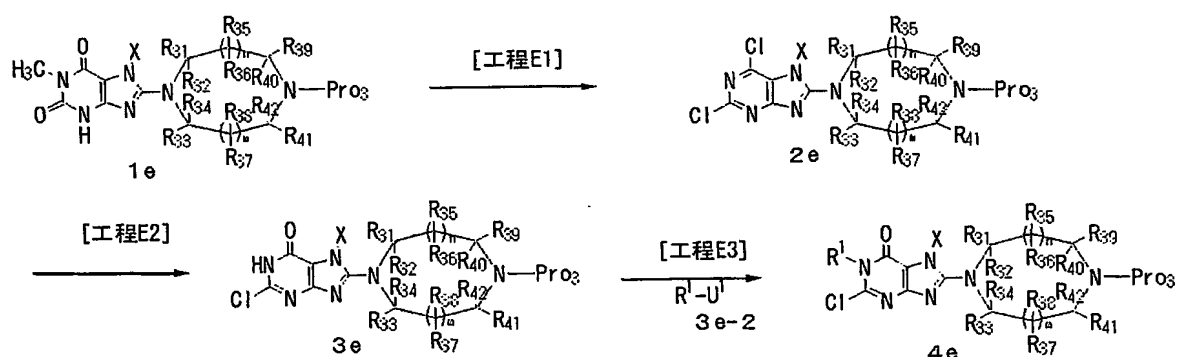
脱保護反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、製造方法 A の [工程 A14], 式 (17a) に準ずる。

【0099】

製造方法 E

製造方法 A の (10a) 製造の別法である。

【化15】



【0100】

[工程 E1]

化合物 (1e) をクロル化して、化合物 (2e) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を 0℃から 150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、 $\text{Pro}_3$  が t-ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、 $\text{Pro}_3$  を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、t-ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

【0101】



## [工程 E 2]

化合物 (2 e) を部分加水分解して化合物 (3 e) を得る工程である。

酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を用い、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## 【0102】

## [工程 E 3]

化合物 (3 e) と化合物 (3 e-2) を置換反応させることにより、化合物 (3 e) の化合物の1位の窒素原子に置換基を導入し、化合物 (4 e) を得る工程である。

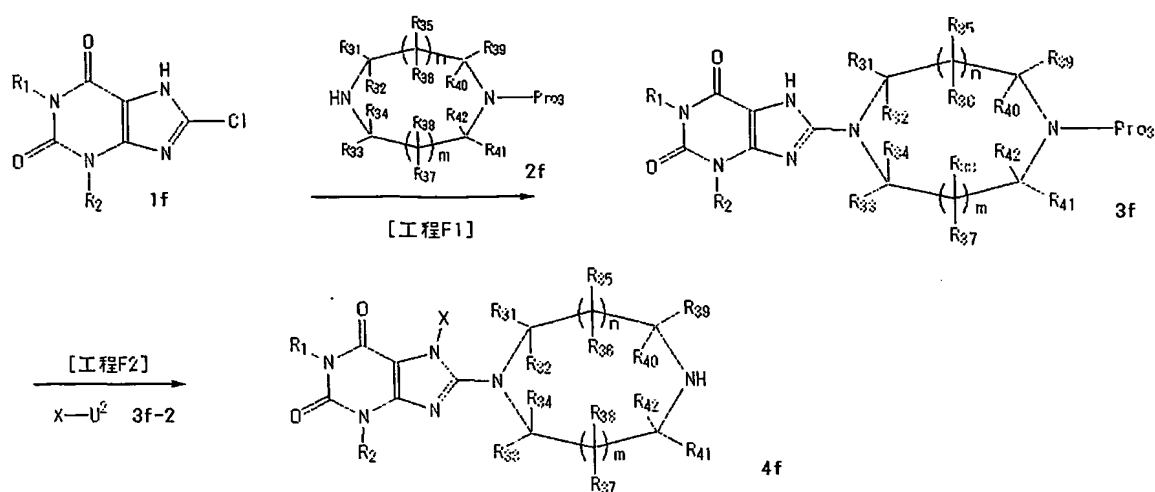
化合物 (3 e-2) としては、式  $R^1-U^1$  (式中、 $R^1$  および  $U^1$  は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。) で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

## 【0103】

## 製造方法 F

## 【化 16】



## 【0104】

## [工程 F 1]

化合物 (1 f) に化合物 (2 f) を反応させ、化合物 (3 f) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

## 【0105】

## [工程 F 2]

化合物 (3 f) と化合物 (3 f-2) を置換反応させることにより、化合物 (3 f) の 7 位のアミノ基に置換基を導入した後に Pro 3 を脱保護し、化合物 (4 f) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

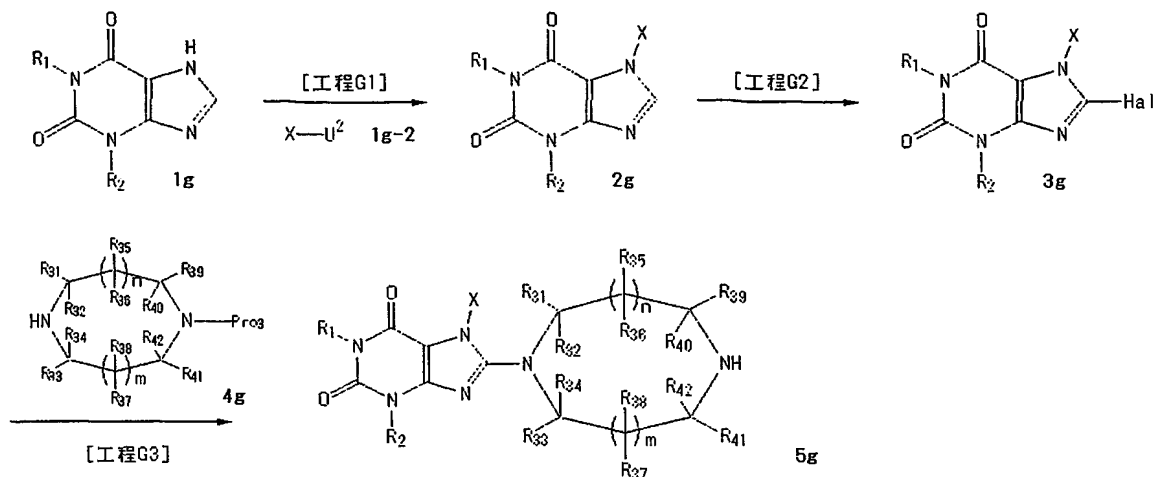
。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

## 【0106】

## 製造方法 G

## 【化 17】



## 【0107】

## [工程 G 1]

化合物 (1 g) と化合物 (1 g-2) を置換反応させることにより、化合物 (1 g) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 g) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

## 【0108】

## [工程 G 2]

化合物 (2 g) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 g) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

## 【0109】

## [工程 G 3]

化合物 (3 g) に化合物 (4 g) を反応させた後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (5 g) を得る工程である。

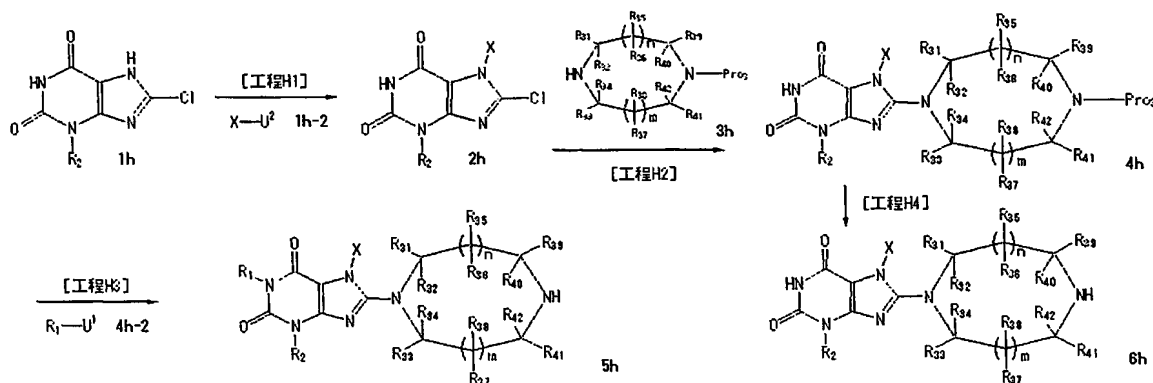
カップリングの反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

【0110】

製造方法H

【化18】



【0111】

[工程H1]

化合物（1h）と化合物（1h-2）を置換反応させることにより、化合物（1h）の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物（2h）を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

。

【0112】

[工程H2]

化合物（2h）に化合物（3h）を反応させ、化合物（4h）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0113】

[工程H3]

化合物（4h）の1位をアルキル化した後にPro3を脱保護し、化合物（5h）を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A2]の条件と同様に行う。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0114】

[工程H4]

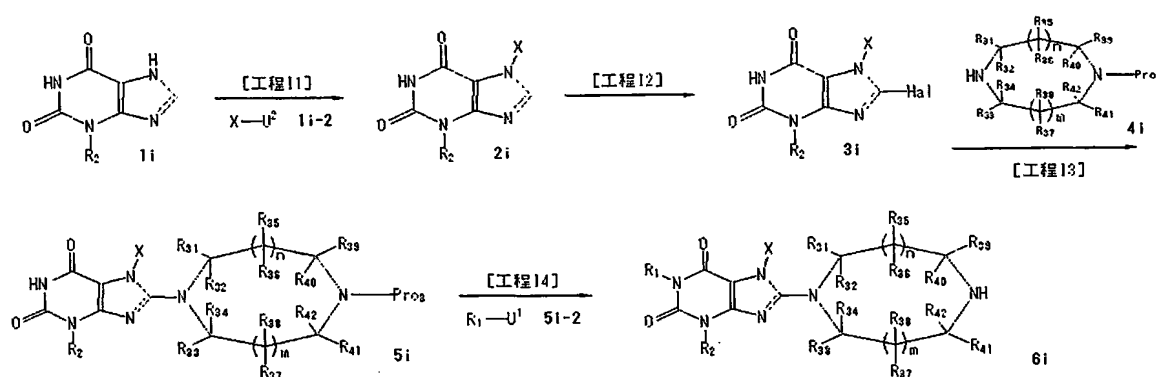
化合物(4h)のPro3を脱保護し、化合物(6h)を得る工程である。

Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

【0115】

製造方法I

【化19】



【0116】

【0116】

[工程I1]

化合物(1i)と化合物(1i-2)を置換反応させることにより、化合物(1i)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2i)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

。

【0117】

[工程I2]

化合物(2i)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3i)を得る工程である。

。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]の条件と同様に行う。

【0118】

[工程I3]

化合物 (3 i) に化合物 (4 i) を反応させ、化合物 (5 i) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

【0119】

[工程 I 4]

化合物 (5 i) の 1 位をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 i) を得る工程である。

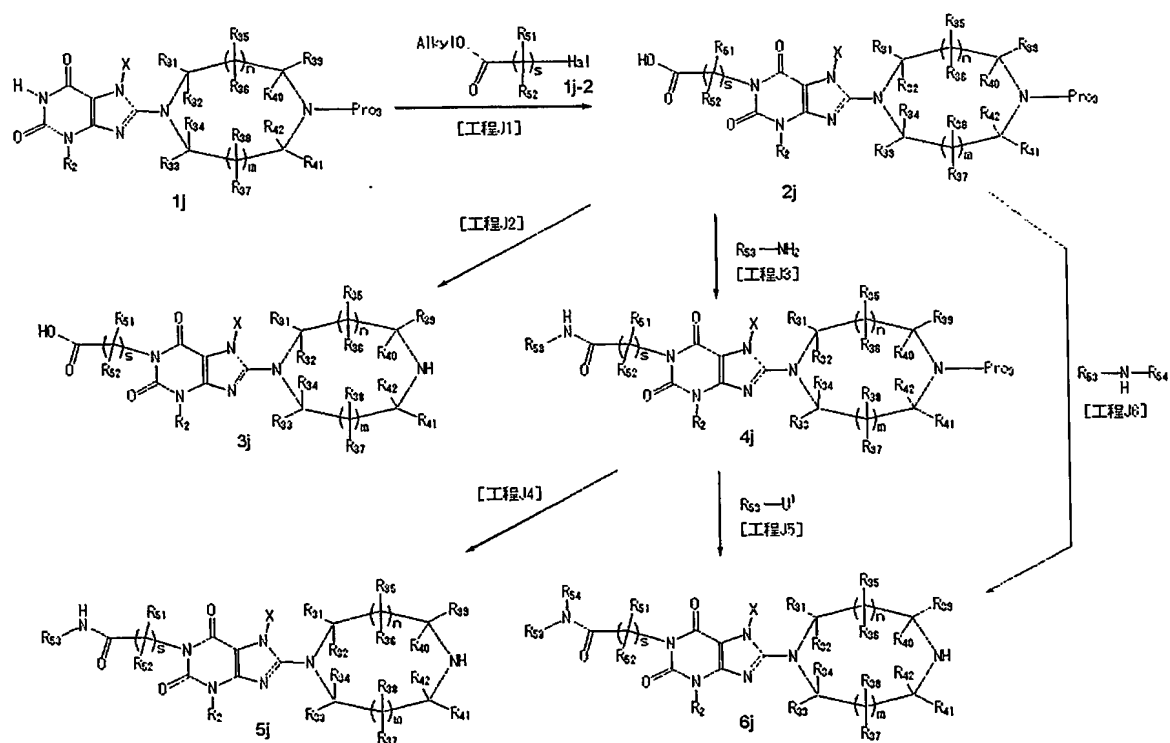
アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 2] の条件と同様に行う。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0120】

製造方法 J

【化 2 0】



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、AlkylはC<sub>1</sub>-6アルキル基を示す。]

## 【0121】

## [工程 J 1]

化合物 (1 j) の 1 位をアルコシカルボニルアルキル化した後、加水分解して化合物 (2 j) を得る工程である。

アルコシカルボニルアルキル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、ブromo酢酸メチル、ブromo酢酸エチル等の式 (1 j - 2) で示される化合物を、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

加水分解の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0℃から150℃の温度で反応させて得ることができる。

## 【0122】

## [工程 J 2]

化合物 (2 j) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (3 i) を得る工程である。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

## 【0123】

## [工程 J 3]

化合物 (2 j) をアミド化して、化合物 (4 j) を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプ

ロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等のアシル化剤を反応させた後、対応するアミンを0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

**【0124】****[工程 J 4]**

化合物 (4 j) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (5 j) を得る工程である。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

**【0125】****[工程 J 5]**

化合物 (5 j) をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 j) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 2] の条件と同様に行う。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

**【0126】****[工程 J 6]**

化合物 (2 j) をアミド化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 j) を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で縮合剤、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノホスホン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

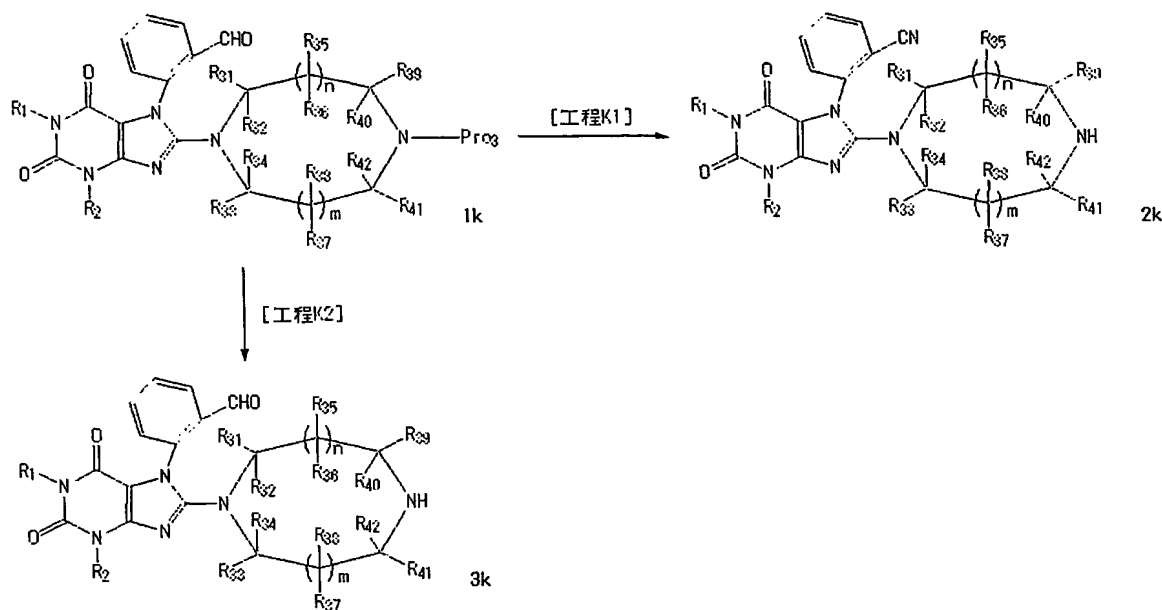
P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

**【0127】**



## 製造方法 K

## 【化 2 1】



## 【0128】

## [工程 K 1]

化合物（1 k）をヒドロキシイミノ化し、生成したヒドロキシル基をスルフォニル化して脱離させた後に P r o 3 を脱保護し、化合物（2 k）を得る工程である。

ヒドロキシイミノ化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させて得られる。

スルフォニル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、メタンスルフォニルクロリド、トシルクロリド、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリド等を、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [ 工程 A 1 4 ] の条件と同様に行う。

[ 工程 K 2 ]

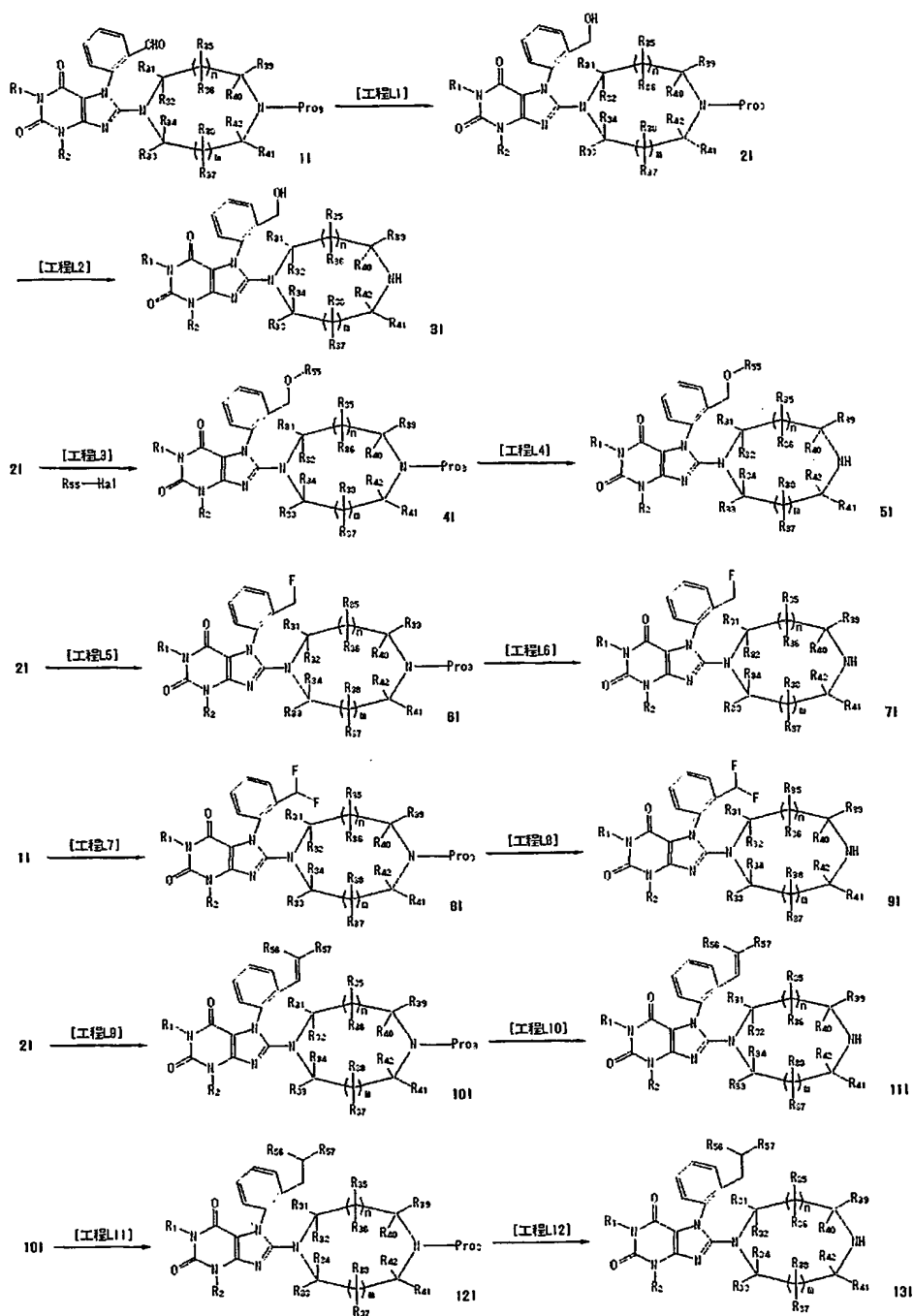
化合物 ( 1 k ) の P r o 3 を脱保護し、化合物 ( 3 k ) を得る工程である。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [ 工程 A 1 4 ] の条件と同様に行う。

【 0 1 2 9 】

製造方法 L

【化2 2】



【0 1 3 0】

[工程 L 1]

化合物 (11) を還元して、化合物 (21) を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサ

ン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等または、それらの混液中、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の還元剤を0℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

**【0131】****[工程L3]**

化合物(21)をアルキル化して、化合物(41)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させて得られる。

**【0132】****[工程L5]**

化合物(21)をフッ素化して、化合物(61)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

**【0133】****[工程L7]**

化合物(11)をフッ素化して、化合物(81)を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

**【0134】**

## [工程 L 9]

化合物 (21) をウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応に付して、化合物 (101) を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム第三ブトキシド、ブチルリチウム等の塩基の存在下、フォスフォニウム塩、フォスホン酸エステル等の試薬を、-78℃から150℃の温度で、作用させて得ることができる。

## 【0135】

## [工程 L 11]

化合物 (101) を還元して、化合物 (121) を得る工程である。

還元反応等の条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

## 【0136】

[工程 L 2] [工程 L 4] [工程 L 6] [工程 L 8] [工程 L 10] [工程 L 12]

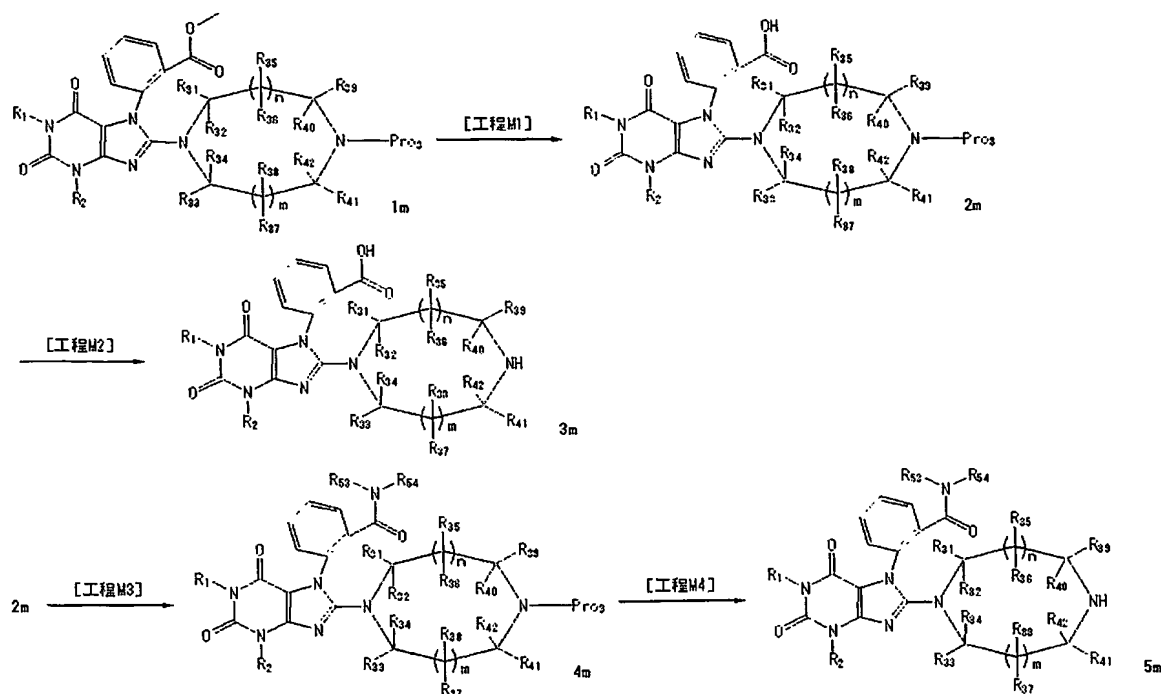
化合物 (21)、(41)、(61)、(81)、(101)、(121) の Pro 3 を脱保護し、化合物 (31)、(51)、(71)、(91)、(111)、(131) を得る工程である。

Pro 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

## 【0137】

製造方法 M

【化 2 3】



**【0 1 3 8】.**

[工程M 1]

化合物（1 m）を加水分解して、化合物（2 m）を得る工程である。

加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

**【 0 1 3 9 】**

[工程M3]

化合物（2 m）をアミド化して、化合物（4 m）を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、製造方法 J の [工程 J 6] の条件と同様に行う

○

【0 1 4 0】

[工程M 2] [工程M 4]

化合物 (2 m)、(4 m) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (3 m)、(5 m)

を得る工程である。

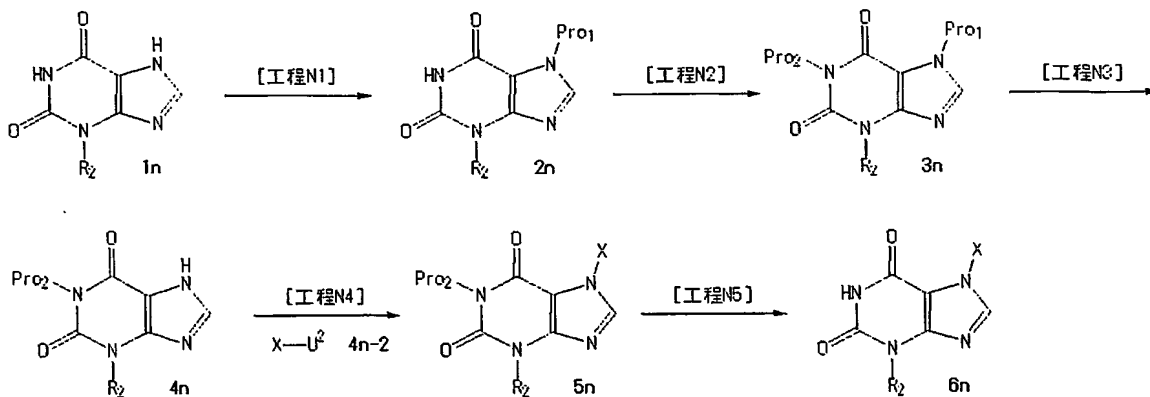
Pro3の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A14]の条件と同様に行う。

#### 【0141】

製造方法N

製造方法Iの(2i)製造の別法である。

#### 【化24】



#### 【0142】

##### [工程N1]

化合物(1n)の7位のアミノ基を保護して、化合物(2n)を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がベンジル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

#### 【0143】

##### [工程N2]

化合物(2n)の1位を保護して、化合物(3n)を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチル

ホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、クロロメチルピバレート等のアルキル化剤を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

【0144】

[工程N3]

化合物(3n)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(4n)を得る工程である。

反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えばベンジル基の場合、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

【0145】

[工程N4]

化合物(4n)と化合物(4n-2)を置換反応させることにより、化合物(4n)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5n)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

【0146】

[工程N5]

化合物(5n)の1位の保護基を脱保護して、化合物(6n)を得る工程である。

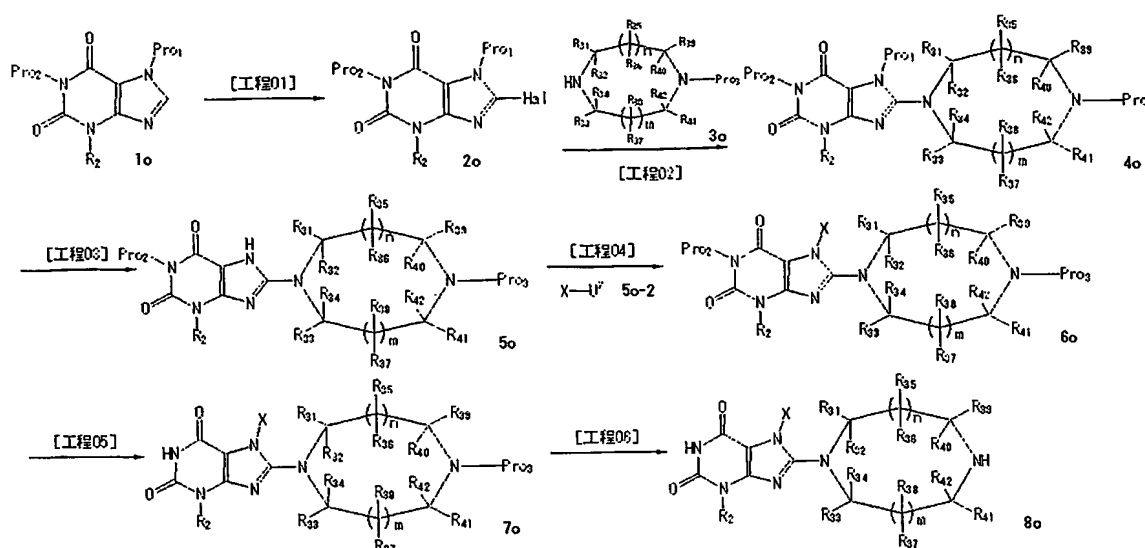
反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて得ることができる。

【0147】

製造方法O



## 【化 25】



## 【0148】

## 【工程01】

化合物（1o）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（2o）を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの【工程A5】の条件と同様に行う。

## 【0149】

## 【工程02】

化合物（2o）に化合物（3o）を反応させ、化合物（4o）を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの【工程A6】の条件と同様に行う。

## 【0150】

## 【工程03】

化合物（4o）の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物（5o）を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの【工程N3】の条件と同様に行う。

## 【0151】

## 【工程04】

化合物（5o）と化合物（5o-2）を置換反応させることにより、化合物（

5 o) の 7 位の アミノ基に置換基を導入し、化合物 (6 o) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

。

【0152】

[工程 O 5]

化合物 (6 o) の 1 位の保護基を脱保護して、化合物 (7 o) を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法 N の [工程 N 5] の条件と同様に行う。

【0153】

[工程 O 6]

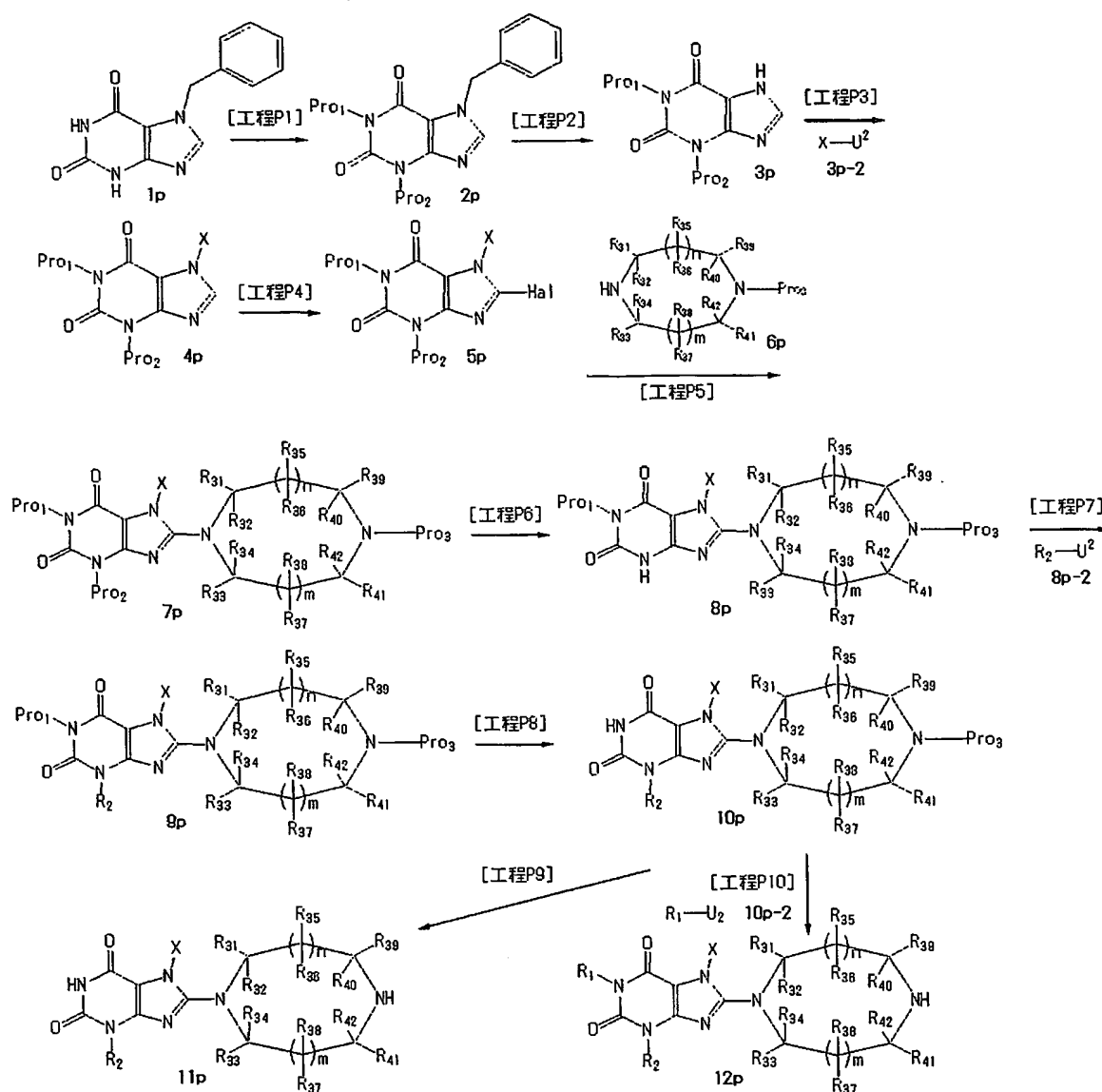
化合物 (7 o) の P r o 3 を脱保護し、化合物 (8 o) を得る工程である。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0154】

製造方法 P

## 【化 26】



## 【0155】

## 【工程P1】

化合物(1p)の1位および3位を保護して、化合物(2p)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Nの【工程N2】の条件と同様に行う

## 【0156】

## 【工程P2】

化合物(2p)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(3p)を得

る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの[工程N3]の条件と同様に行う。

【0157】

[工程P3]

化合物(3p)と化合物(3p-2)を置換反応させることにより、化合物(3p)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(4p)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

。

【0158】

[工程P4]

化合物(4p)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(5p)を得る工程である。

。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]の条件と同様に行う。

【0159】

[工程P5]

化合物(5p)に化合物(6p)を反応させ、化合物(7p)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

【0160】

[工程P6]

化合物(7p)の3位の保護基を脱保護して、化合物(8p)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Nの[工程N5]の条件と同様に行う。

【0161】

[工程P7]

化合物(8p)と化合物(8p-2)を置換反応させることにより、化合物(8p)の3位に置換基を導入し、化合物(9p)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]の条件と同様に行う。

。

【0 1 6 2】

[工程 P 8]

化合物 ( 9 p ) の 1 位の保護基を脱保護して、化合物 ( 1 0 p ) を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法 N の [工程 N 5] の条件と同様に行う。

【0 1 6 3】

[工程 P 9]

化合物 ( 1 0 p ) の P r o 3 を脱保護し、化合物 ( 1 1 p ) を得る工程である

。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0 1 6 4】

[工程 P 1 0]

化合物 ( 1 0 p ) と化合物 ( 1 0 p - 2 ) を置換反応させることにより、化合物 ( 1 0 p ) の 3 位に置換基を導入した後、P r o 3 を脱保護し、化合物 ( 1 2 p ) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う

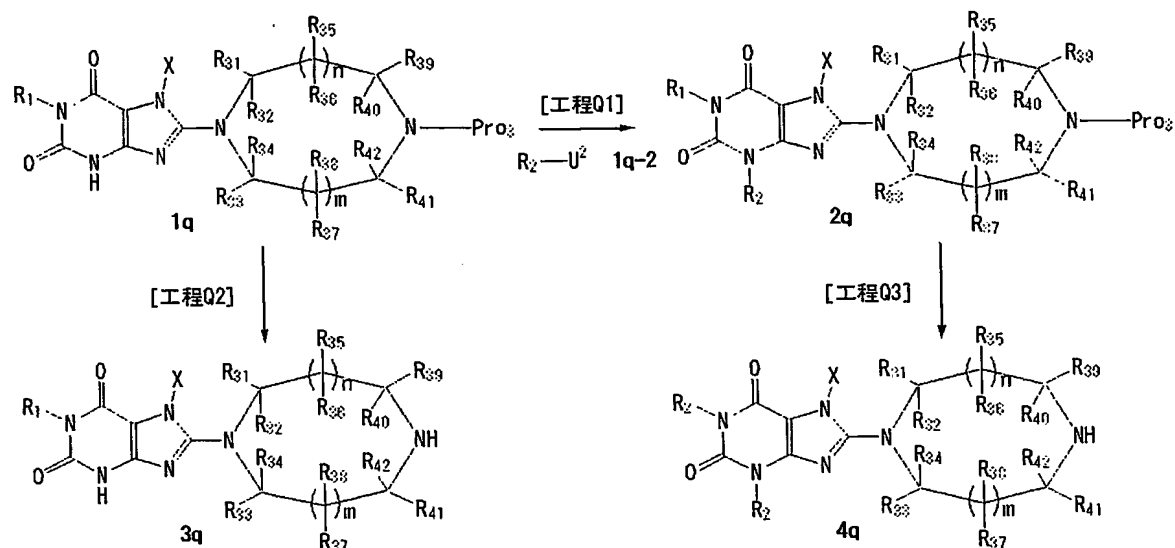
。

P r o 3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

【0 1 6 5】

製造方法 Q

## 【化 27】



## 【0166】

## [工程Q1]

化合物 (1 q) と化合物 (1 q-2) を置換反応させることにより、化合物 (1 q) の 3 位に置換基を導入し、化合物 (2 q) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

。

## 【0167】

## [工程Q2] [工程Q3]

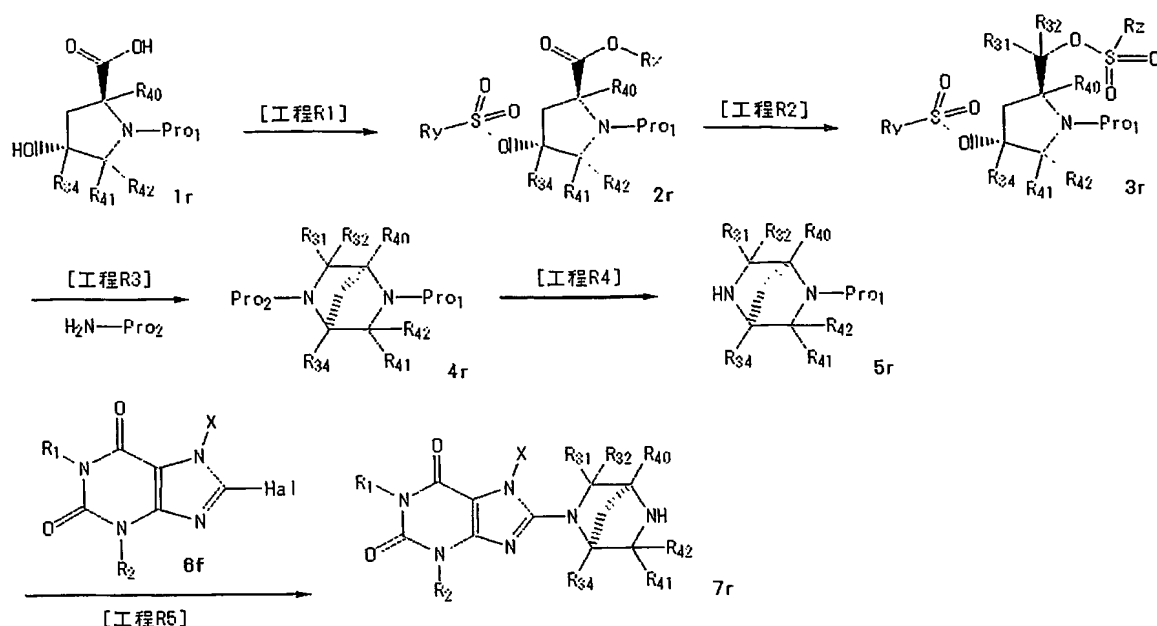
化合物 (1 q)、(2 q) の Pro3 を脱保護し、化合物 (3 q)、(4 q) を得る工程である。

Pro3 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 14] の条件と同様に行う。

## 【0168】

## 製造方法 R

## 【化 28】



## 【0169】

## 【工程 R 1】

化合物 (1 r) をエステル化した後、スルフォニル化して化合物 (2 r) を得る工程である。

エステル化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、イオドメタン、イオドエタン、イオドプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライドを、0℃から150℃の温度で、反応させて得ることができる。

スルフォニル化の反応条件については、製造方法Kの【工程K 1】の条件と同様に行う。

## 【0170】

## [工程 R 2]

化合物 (2 r) を還元した後、スルフォニル化して化合物 (3 r) を得る工程である。

還元反応の条件については、製造方法 L の [工程 L 1] の条件と同様に行う。

スルフォニル化の反応条件については、製造方法 K の [工程 K 1] の条件と同様に行う。

## 【0171】

## [工程 R 3]

化合物 (3 r) にアミンを反応させて、化合物 (4 r) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、両基質を混合し、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

## 【0172】

## [工程 R 4]

化合物 (4 r) の Pro 2 を脱保護し、化合物 (5 r) を得る工程である。

Pro 2 の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば第三ブチルカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。また、例えばベンジル基の場合はメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応させることができる。

## 【0173】

## [工程 R 5]

化合物 (5 r) に化合物 (6 r) を反応させた後、Pro 1 を脱保護し、化合物 (7 r) を得る工程である。



化合物 (5 r) と化合物 (6 r) とのカップリング反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

P r o 1 の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 4] の条件と同様に行う。

#### 【0174】

以上が一般式 (I) および (I I) で表わされる化合物の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。一般式 (I) および (I I) で表わされる化合物がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) および (I I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。

また、一般式 (I) および (I I) で表される化合物について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等) は、通常の方法、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等) を用いることにより精製し、単離することができる。

#### 【0175】

##### 【実施例】

一般式 (I) および (I I) で表される化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

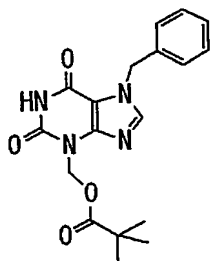
#### 【0176】

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1

, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化29】



7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピヴァレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

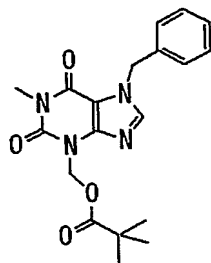
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

【0177】

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化30】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨードメタン 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N

一塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2. 16 g を得た。

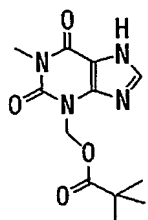
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

【0178】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化31】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

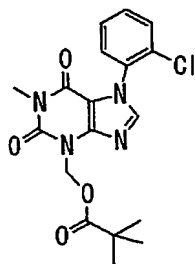
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

【0179】

d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化32】

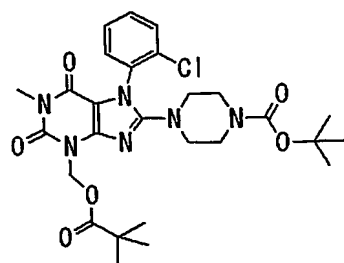


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

## 【0180】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化33】



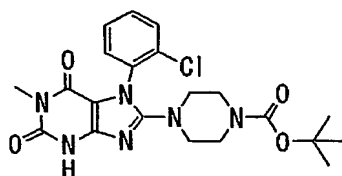
2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-ク

ロロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものを 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 4 g と混合し、150°C に加熱した。3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

## 【0181】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【化34】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)

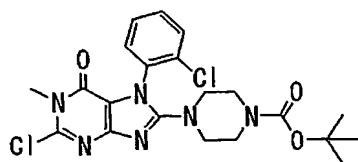
δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz,

1H) 7.65 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H).

【0182】

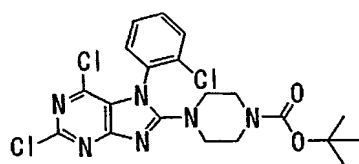
g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化35】



4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化36】

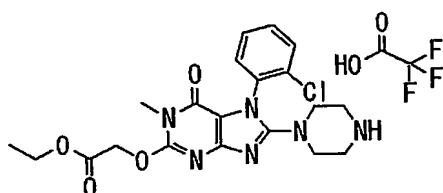


4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、 $120^{\circ}\text{C}$  にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。

## 【0183】

h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化37】



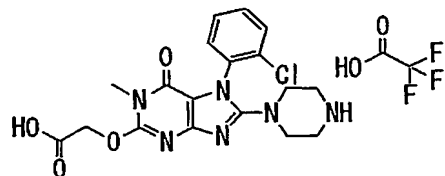
4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0184】

実施例 2. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化38】



4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応液に 1N-塩酸を加え、酸性にし酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

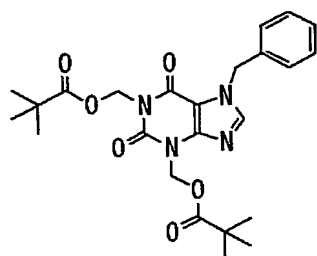
MS m/e (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0185】

実施例 3. 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

【化 39】



7-ベンジルキサンチン 9.54 g を N,N-ジメチルホルムアミド 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 17 g、クロロメチルピヴァレート 14.2 ml を加え、50°C で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物 12.8 g を得た。

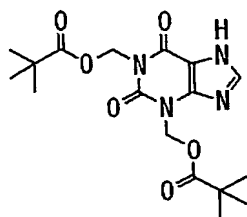
【0186】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]



ル]メチルエステル

【化 40】

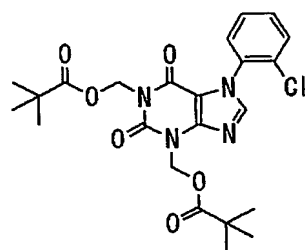


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例 1 c) と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0187】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化 41】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例 1 d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

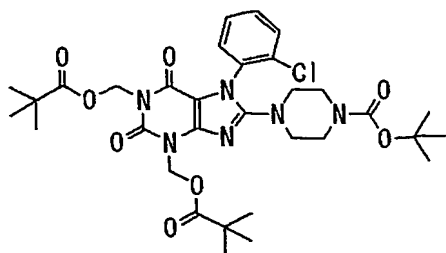
$\delta$  1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

【0188】

d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ

ー1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化42】



2, 2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例1e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

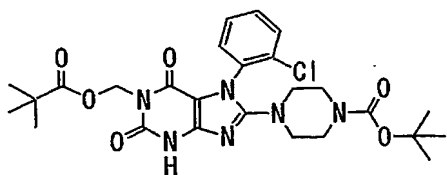
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

【0189】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化43】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2. 227 gをテトラヒドロフラン10ml、メタノール20mlに溶解し、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン0. 518mlを加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1. 025 gを得た。

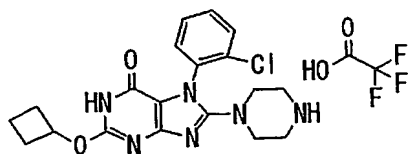
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

【0190】

f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブトキシ-8-ピペラジン-1-イル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

【化44】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、プロモシクロブタン 0.05 ml、炭酸カリウム 20 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.89 mg を得た。

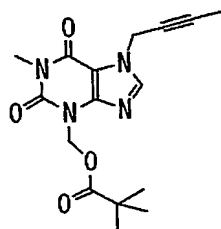
MS m/e (ESI) 375 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0191】

実施例 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

## 【化 4 5】

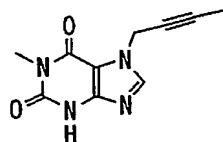


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 871 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 5 g、2-ブチニルブロミド 0. 7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 2. 12 g を得た。

## 【0192】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

## 【化 4 6】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

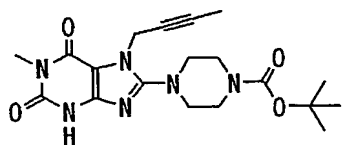
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.91 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

## 【0193】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 47】



7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

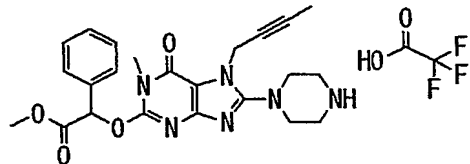
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

## 【0194】

d) (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)-フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 48】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、 $50^\circ\text{C}$  にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。

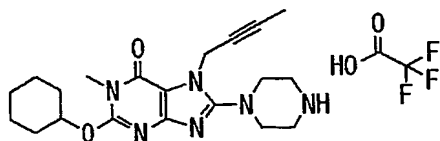
MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0195】

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

## 【化 49】



ヨードシクロヘキサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

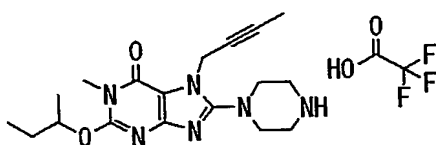
MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0196】

実施例 6. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

酢酸塩

## 【化 50】



2-ブロモブタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

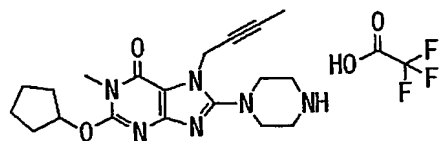
MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0197】

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

オロ酢酸塩

## 【化 51】



ブロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

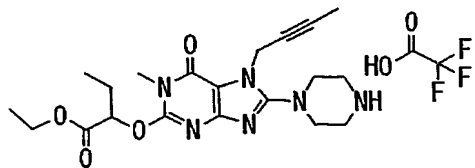
MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0198】

実施例 8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ブ  
タン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化52】



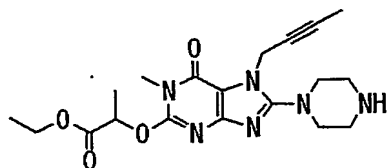
2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0199】

実施例9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ブ  
ロピオン酸エチルエステル

【化53】



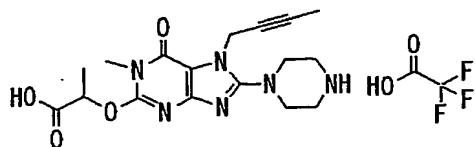
2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例4と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 NH-DM2035）を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

【0200】

実施例10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化54】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモプロピオン酸エチルエステル 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.37 mg を得た。

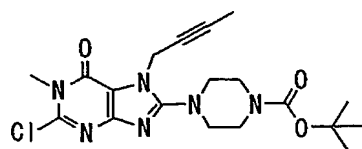
MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0201】

実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

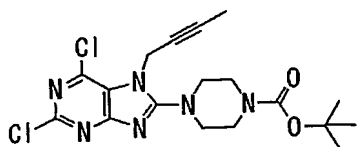
## 【化55】



4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



## 【化56】

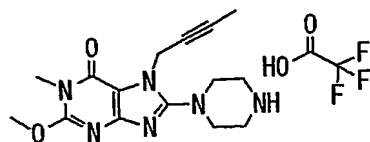


4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.348 g [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238 g 得た。

## 【0202】

b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化57】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

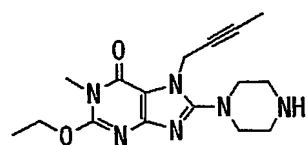
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8mg をメタノール 0.2ml に溶解し、水素化ナトリウム 10mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.72mg を得た。

MS m/e (ESI) 317(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### 【0203】

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

### 【化 58】



エタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

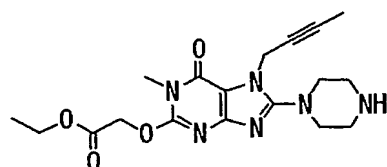
δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS m/e (ESI) 331(MH<sup>+</sup>)

### 【0204】

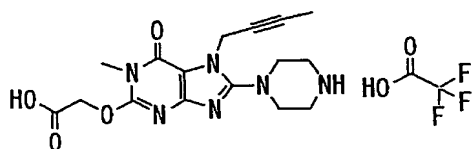
実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル

### 【化 59】



## 【0205】

実施例 14. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」酢酸

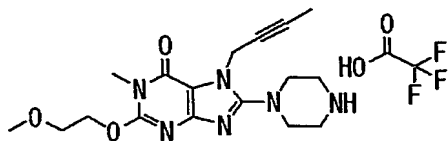
【化60】

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩[MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H); MS m/e (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)]を得た。

## 【0206】

実施例 15. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化61】



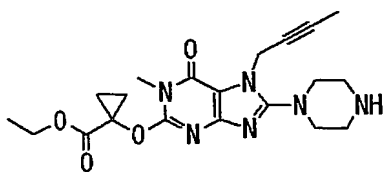
2-メトキシエタノールを用いて実施例13と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0207】

実施例16. 1-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

## 【化62】



1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例13と同様に処理し標記化合物を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

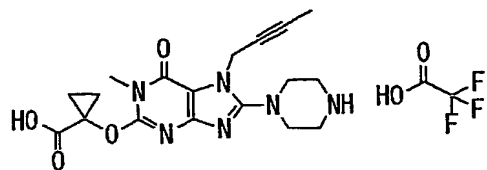
δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>)

## 【0208】

実施例17. 1-「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ」シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 6 3】



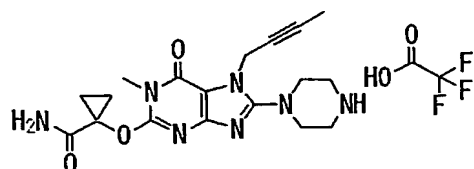
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0209】

実施例 18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化 6 4】



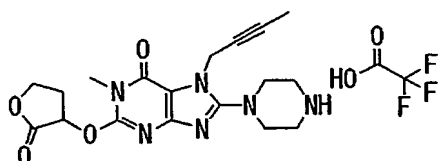
4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05ml、クロロ炭酸エチル 0.05ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.18mg を得た。

MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0210】

実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 65】



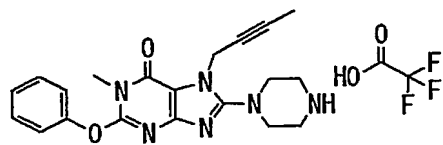
3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0211】

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 66】



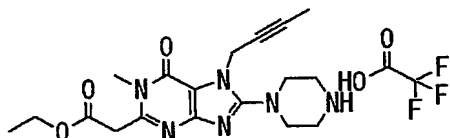
フェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0212】

実施例 21. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化67】



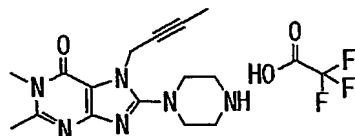
2-(t-ブトキシカルボニル)酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0213】

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1,2-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化68】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジメチルクロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

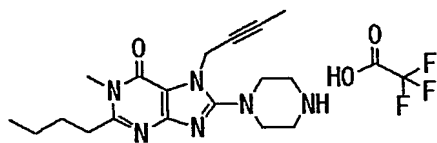
MS m/e (ESI) 301 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0214】

実施例 23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化69】



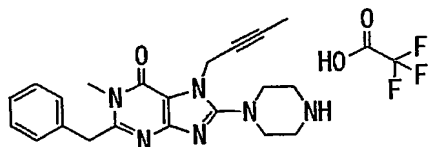
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液 0.3 ml を加え、50°C にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0215】

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化70】



ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

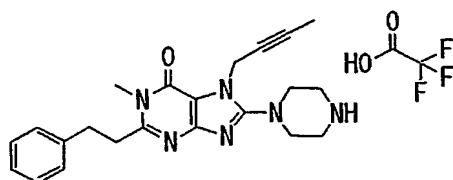
【0216】

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル



オロ酢酸塩

## 【化 7 1】



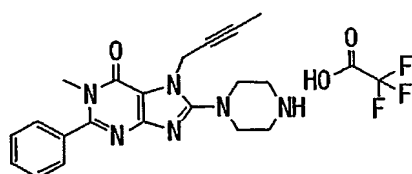
フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶液) とジンククロリド 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0217】

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 2】



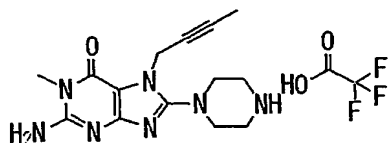
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フェニルトリブチルチン 20 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0218】

実施例 27. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 3】



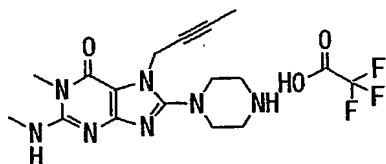
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20% アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS m/e (ESI) 302 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0219】

実施例 28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジシン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 4】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40% メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

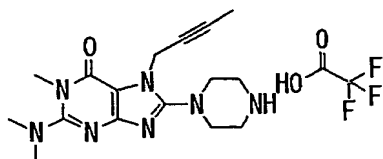
MS m/e (ESI) 316 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0220】

実施例 29. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-(ピペラジシン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ

## 酢酸塩

## 【化 7 5】



4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル 8 mg を 40%ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

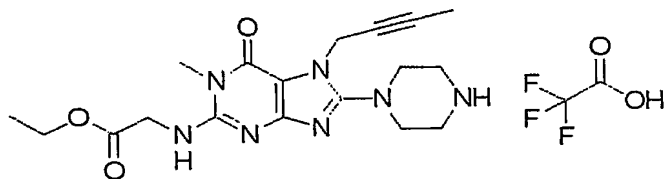
$\delta$  1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (s, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0 2 2 1】

実施例 30. [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 6】



4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu\text{l}$  を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残

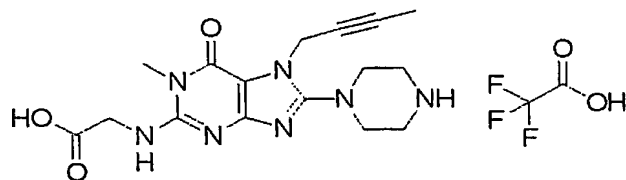
渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。  
残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7.60 mg  
を得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0222】

実施例 31. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」酢酸  
トリフルオロ酢酸塩

【化 77】



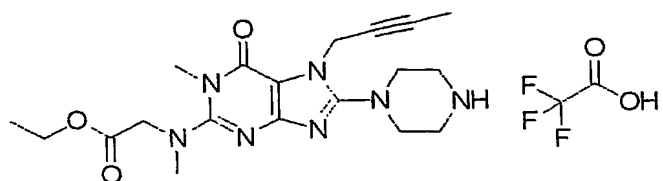
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、グリシン t-ブチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μl を加えた。  
80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この  
残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。  
残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.36 mg  
を得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0223】

実施例 32. 「N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ」酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 78】



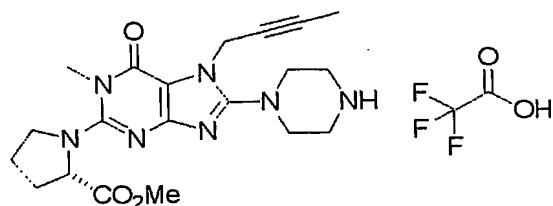
N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2.06 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0224】

実施例 33. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 79】



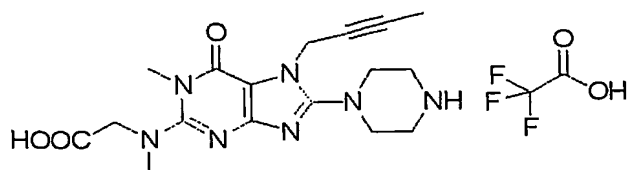
L-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1.35 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0225】

実施例 34. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 80】



N-メチルグリシン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処

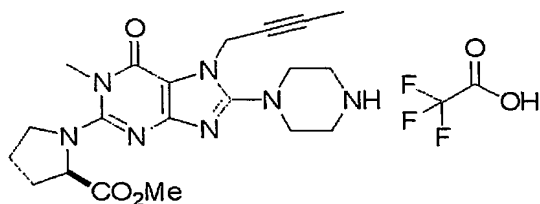
理し、標記化合物 3. 16 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0226】

実施例 35. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 81】



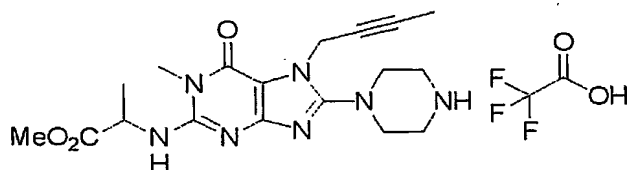
D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.74 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0227】

実施例 36. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 82】



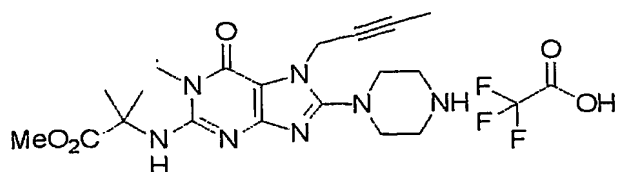
D,L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1.20 mg を得た。

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0228】

実施例 37. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 3】



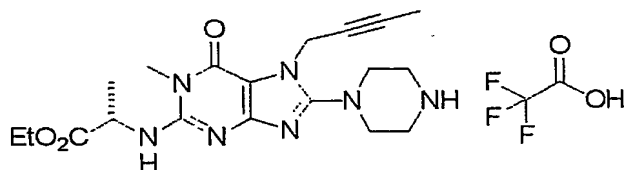
2-アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 1. 18 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0229】

実施例 38. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 4】



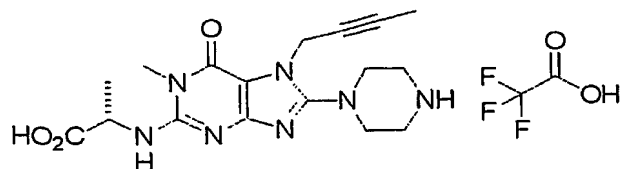
L-アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2. 38 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0230】

実施例 39. (S)-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 5】



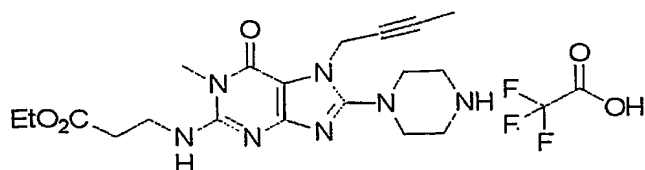
L-アラニン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0. 76 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0231】

実施例 40. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 86】



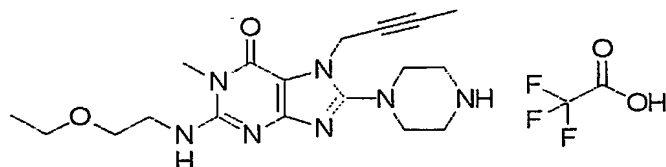
$\beta$ -アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.85 mg を得た。

MS m/e (ESI) 402 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0232】

実施例 41. 7-(2-ブチニル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 87】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-エトキシエチルアミン 20  $\mu$ l を加えた。80℃にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

MS m/e (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

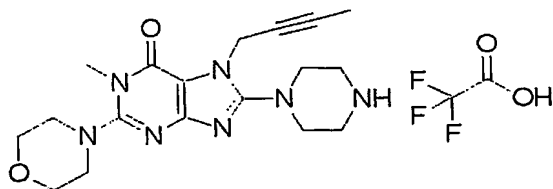
## 【0233】

実施例 42. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(モルホリン-4-イ



ル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

【化 88】



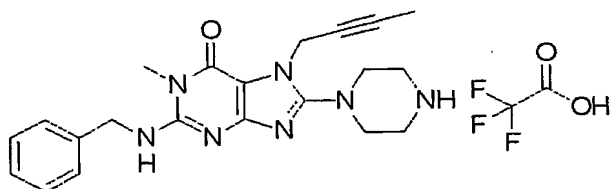
モルホリンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 7. 31 mg を得た。

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0234】

実施例 43. 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 89】



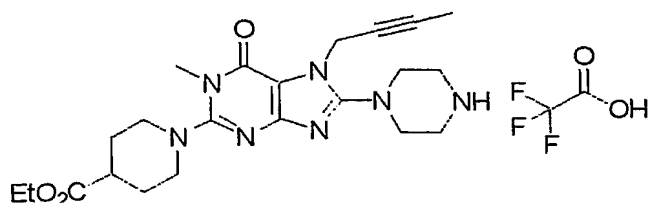
ベンジルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 8. 40 mg を得た。

MS m/e (ESI) 392 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0235】

実施例 44. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペラジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化90】



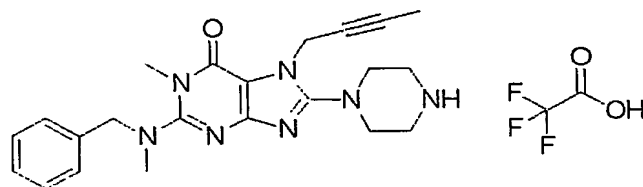
イソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.43mgを得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0236】

実施例45. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化91】



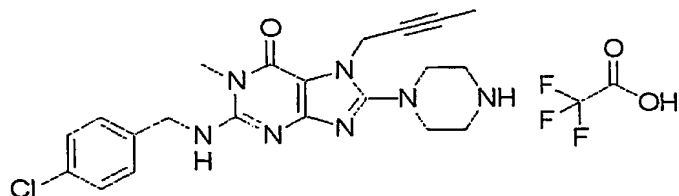
N-メチルベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物2.38mgを得た。

MS m/e (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0237】

実施例46. 7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化92】



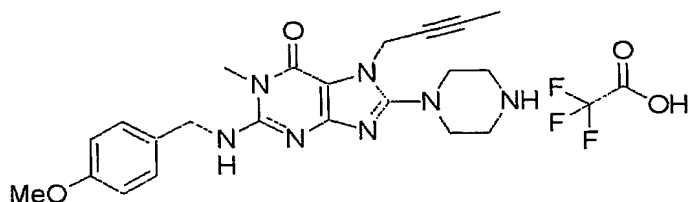
4-クロロベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 84 mg を得た。

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0238】

実施例 4 7. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-  
1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

【化 9 3】



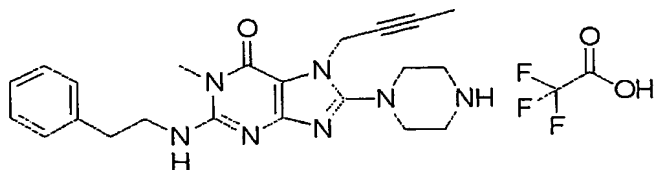
4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 3 . 77 mg を得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0239】

実施例 4 8. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル  
アミノ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オ  
ン トリフルオロ酢酸塩

【化 9 4】



フェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2 . 70 mg を得た。

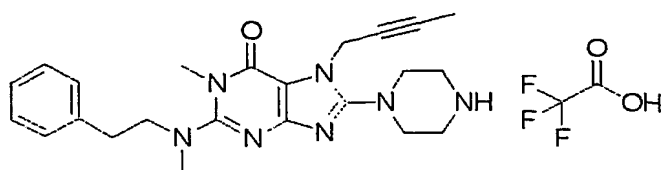
MS m/e (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0240】

実施例 4 9. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル  
エチル)メチルアミノ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ-

プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 9 5】



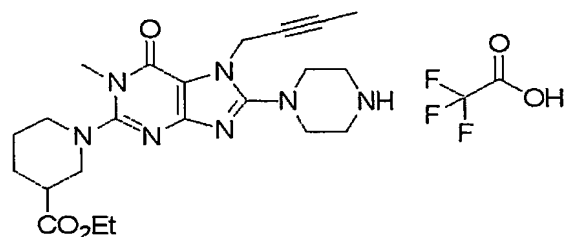
N-メチルフェネチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 17 mg を得た。

MS m/e (ESI) 420 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 2 4 1】

実施例 50. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 9 6】



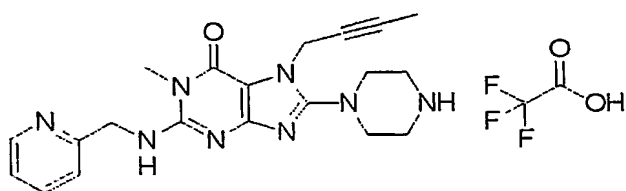
ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 93 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 2 4 2】

実施例 51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 97】



2-アミノメチルピリジンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1.

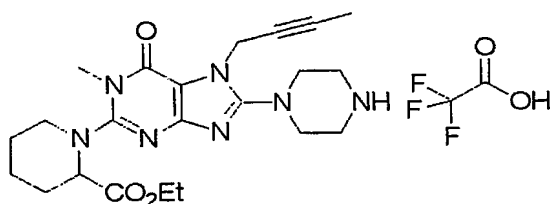
62 mg を得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0243】

実施例 52. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリ  
ジン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 98】



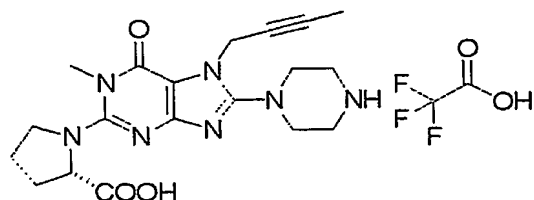
ピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0  
. 97 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0244】

実施例 53. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ  
-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル  
]ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 99】



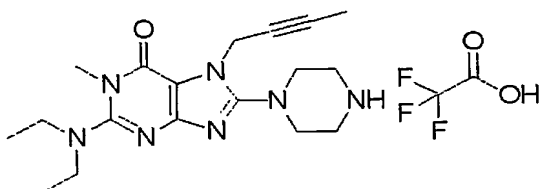
L-プロリン t-ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 4. 07 mg を得た。

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0245】

実施例 54. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化100】



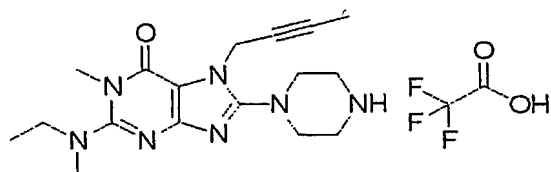
ジエチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 24 mg を得た。

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0246】

実施例 55. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化101】



N-エチルメチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3. 27 mg を得た。

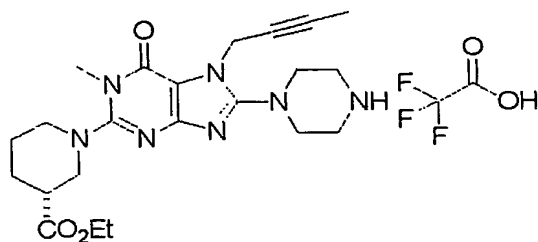
MS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0247】

実施例 56. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル

1 ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化102】



(R) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0.87 mg を得た。

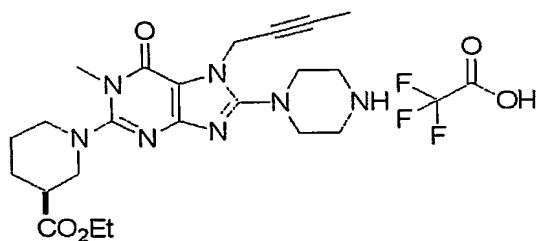
MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0248】

実施例 57. (S) - 1 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル]

1 ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化103】



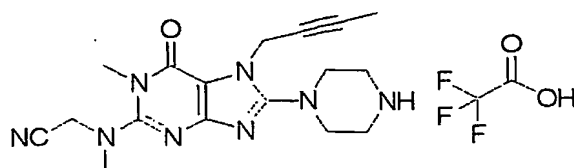
(L) - ニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2.94 mg を得た。

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0249】

実施例 58. [N - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル] メチルアミノ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

## 【化104】



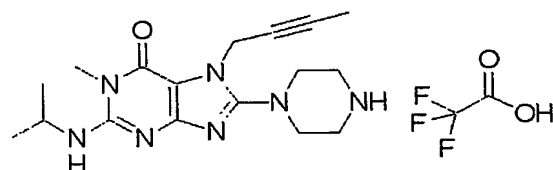
メチルアミノアセトニトリルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1 . 00 mg を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0250】

実施例 59. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
ルオロ酢酸塩

## 【化105】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、イソプロピルアミン 50 μl を加えた。60℃にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.28 mg を得た。

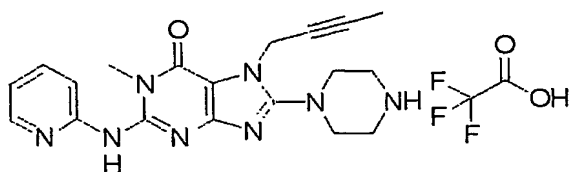
MS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0251】

実施例 60. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩



## 【化106】



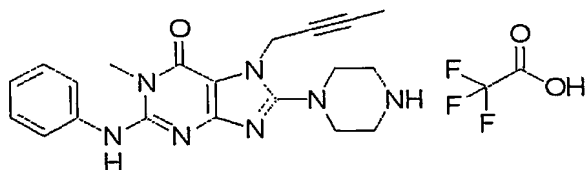
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-アミノピリジン 50  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.10 mg を得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0252】

実施例 61. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化107】



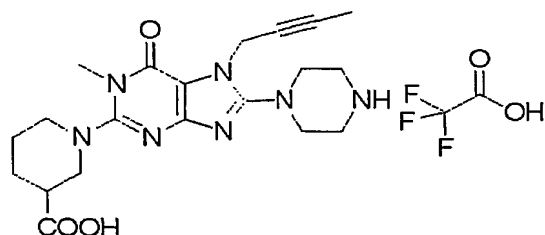
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、アニリン 100  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.23 mg を得た。

MS m/e (ESI) 378 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0253】

実施例 62. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリ  
ジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化108】



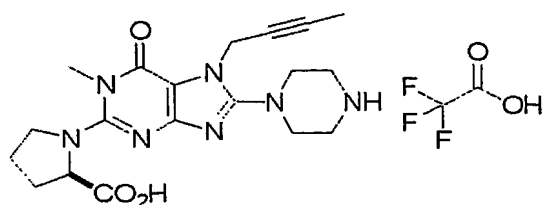
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル 20  $\mu$ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.92 mg を得た。

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0254】

実施例 63. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-  
-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]  
ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化109】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチ

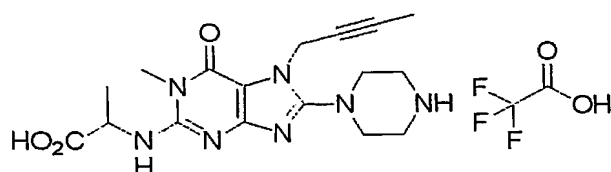
ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-ブ  
ロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$  l を加えた。  
80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この  
残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に  
溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。  
この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃  
縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3。  
42 mg を得た。

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 2 5 5 】

実施例 64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(  
ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]  
プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 0】



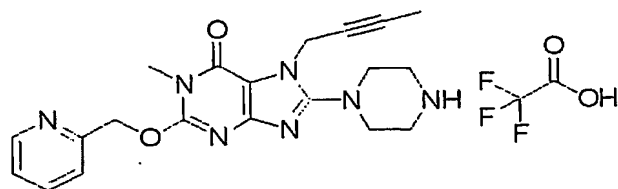
D L-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 6 3 と同様に処理し、標記化合物 1. 1 2 m g を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 2 5 6 】

実施例 65. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 1】



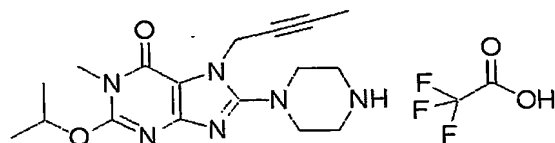
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ピリジン-2-イルメタノール 25  $\mu$ l、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 394 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0257】

実施例 66. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化112】



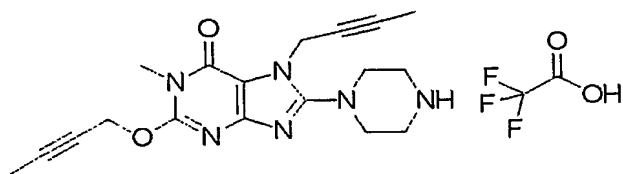
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、イソプロパノール 0.10 ml、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.68 mg を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0258】

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化113】



2-ブチン-1-オールを用いて実施例66と同様に処理し、標記化合物3.

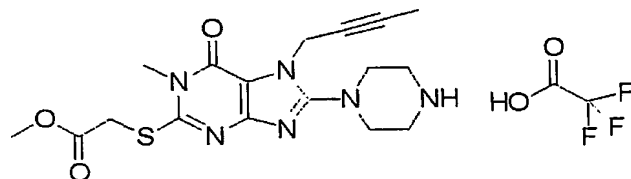
40mgを得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0259】

実施例68. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル」酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化114】



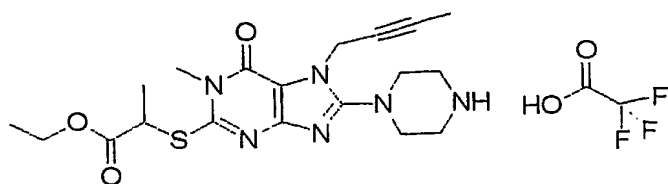
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル20μl、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.83mgを得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0260】

実施例69. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化115】



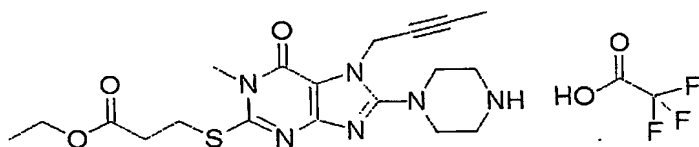
2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.30mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0261】

実施例70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化116】



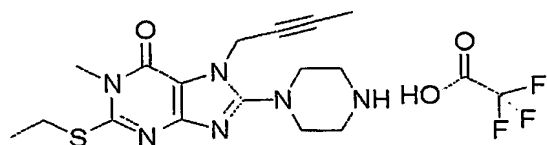
3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物3.75mgを得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0262】

実施例71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化117】



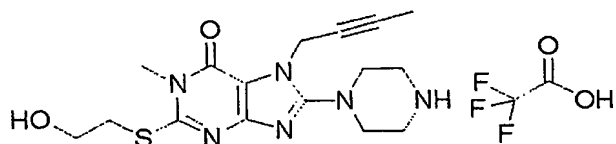
エタンチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物4.70mgを得た。

MS m/e (ESI) 347(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0263】

実施例 72. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化118】



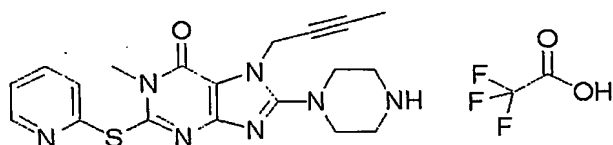
2-メルカプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3 . 57 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0264】

実施例 73. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化119】



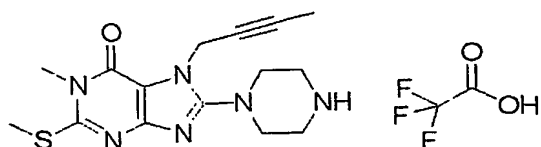
2-メルカプトピリジンを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4 . 66 mg を得た。

MS m/e (ESI) 396(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0265】

実施例 74. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 120】



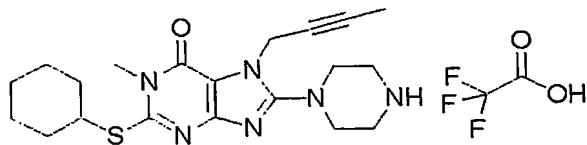
メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）を用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物 4.08 mg を得た。

MS m/e (ESI) 333 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0266】

実施例 75. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化 121】



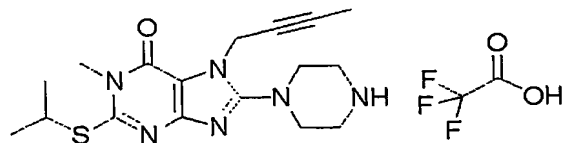
シクロヘキサントチオールを用いて実施例68と同様に処理し、標記化合物 4.13 mg を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0267】

実施例 76. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化 122】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、プロパ



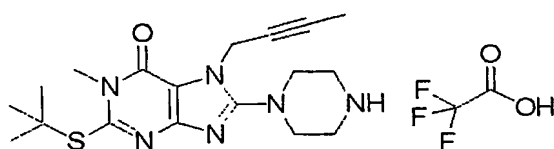
ン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0268】

実施例 77. 2-t-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニ-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 123】



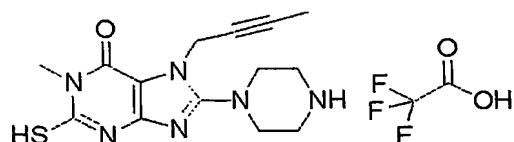
2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0269】

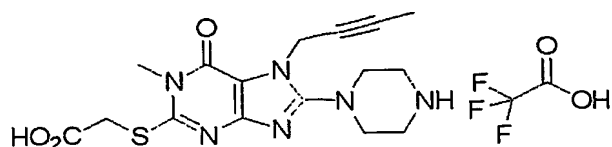
実施例 78. 7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジニ-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 124】



実施例 79. 「7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニ-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル」酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化125】

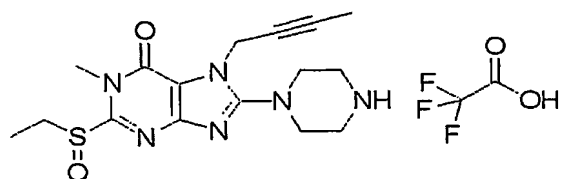


4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 ト-ブチルエステル 6 mg を N-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 319 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を 0.96 mg、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を 0.61 mg 得た。

## 【0270】

実施例 80. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化126】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-

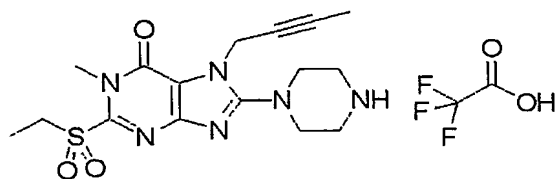
ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、-78℃に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、-78℃にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0271】

実施例 81. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化127】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.3 ml に溶解し、-78℃に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、-78℃にて 15 分、続いて 0℃にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.19

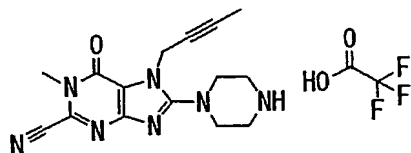
mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0272】

実施例 82. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化128】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

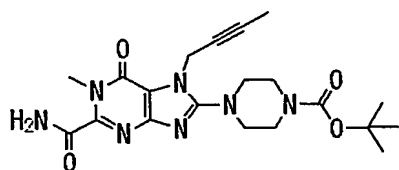
MS m/e (ESI) 312 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0273】

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化129】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノー-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

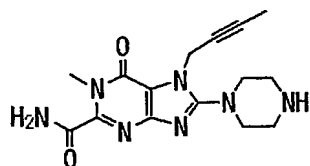
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

【0274】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

【化130】



4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣を NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (5:1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

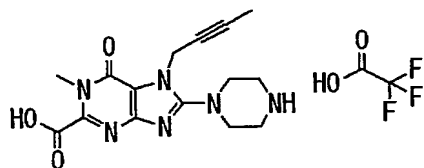
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

【0275】

実施例 84. 7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

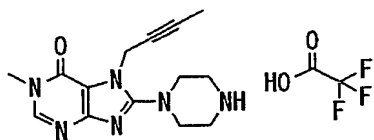
【化131】



【0276】

実施例 85. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化132】



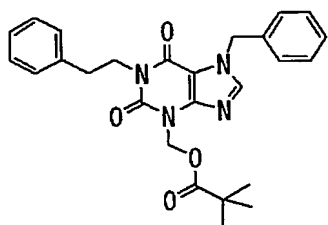
4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12.5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノール 0.2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ブチニル)-2-カルボキシ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 331(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] 0.44 mg、7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); MS m/e (ESI) 287(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] 6.4 mg を得た。

## 【0277】

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化133】



2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.38ml、無水炭酸カリウム 390mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を 50℃ の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540mg を得た。

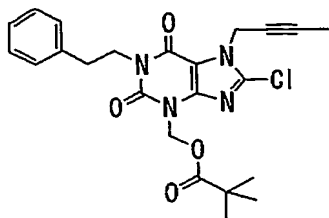
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

## 【0278】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化 134】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 300 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

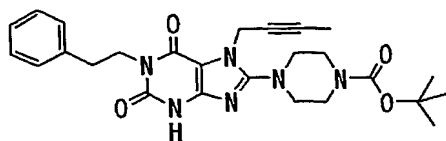
$\delta$  1.21 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

## 【0279】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



## 【化 135】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150℃の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 570 mg を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

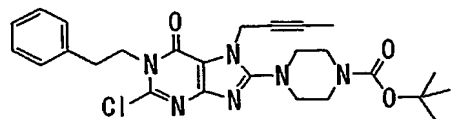
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.85 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

## 【0280】

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 136】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)

ー2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合物を 120℃の油浴中 8 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、t-ブチルジカーボネート 250 mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で 4 時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで 50-100% メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物 60 mg を得た。

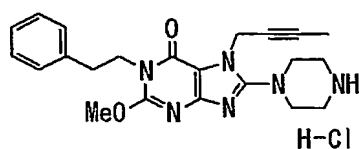
<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

【0281】

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化137】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナトリウム (60%油性) 10 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80% メタノール/水系で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

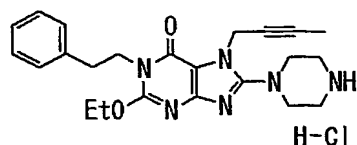
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H)  
 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29  
 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br.s, 2H)

【0282】

実施例 87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化138】



エタノールを用いて実施例 86 e) と同様に合成した。

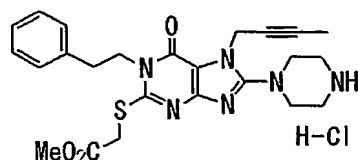
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, J=7Hz, 2H) 3.27 (br.s, 4H)  
 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7  
 .17 (d, J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2  
 H)

【0283】

実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化139】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

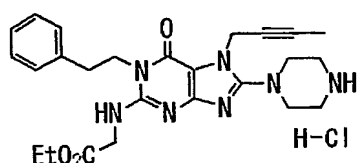
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.80 (s, 3H) 2.96 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

## 【0284】

実施例 89. 「7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」酢酸エチルエステル 塩酸塩

## 【化140】



グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

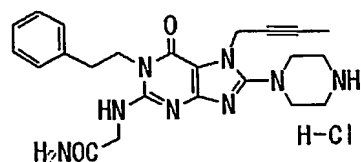
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.22 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.47 (br.s, 4H) 4.05 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.21 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (br.s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 8.93 (br.s, 2H)

## 【0285】

実施例 90. 2-「7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ」アセトアミド 塩酸塩

## 【化141】



グリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

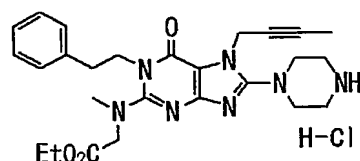
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.79 (s, 3H) 2.87 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.19 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

## 【0286】

実施例 91. N-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]-N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

## 【化142】



N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

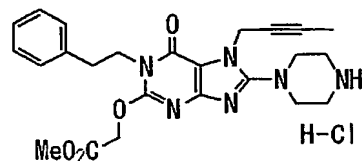
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.17 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.27 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br.s, 2H)

## 【0287】

実施例 92. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] オキシ酢酸メチルエステル 塩酸塩

## 【化143】



グリコール酸メチルエステルを用いて実施例 86 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

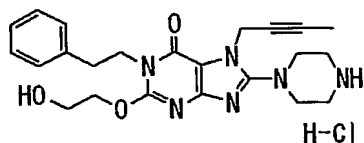
$\delta$  1.80 (s, 3H) 2.93 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H)

8.87 (br. s, 2H)

【0288】

実施例 93. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化144】



エチレングリコールを用いて実施例 86 と同様に合成した。

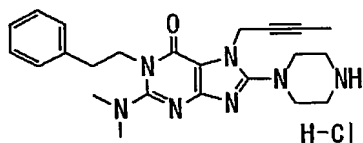
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br. s, 2H)

【0289】

実施例 94. 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化145】



50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 86 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br. s, 2H)

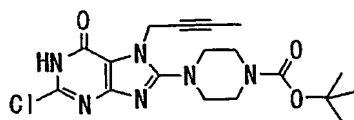
【0290】

実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

ル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化146】



4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

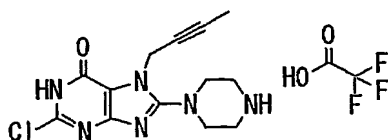
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0291】

b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化147】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

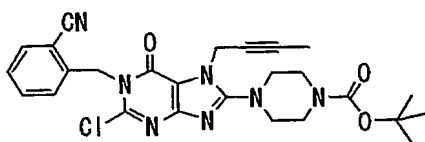
MS  $m/e$  (ESI) 307 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0292】

実施例 96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化148】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロミド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

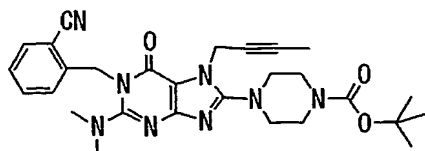
$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

## 【0293】

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



## 【化149】



4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50%ジメチルアミン水溶液 20  $\mu$ l、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

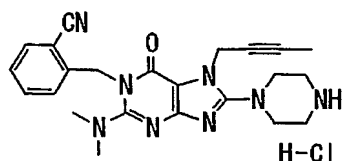
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.46, (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

## 【0294】

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

## 【化150】



4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸含有)で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

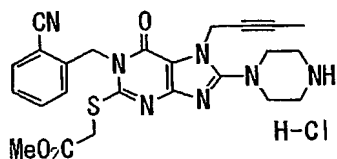
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H)  
 ) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H)  
 ) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

【0295】

実施例 97. 「7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル」酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化151】



チオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96と同様に合成した。

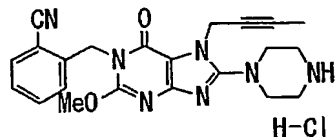
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.56 (br.s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)  
 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65  
 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br.s, 2H)

【0296】

実施例 98. 2-「7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル」ベンゾニトリル 塩酸塩

【化152】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

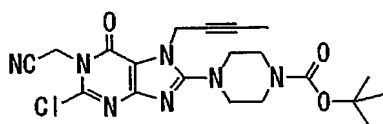
$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.87 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 9.05 (br.s, 2H)

【0297】

実施例 99. [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化153】



プロモアセトニトリルを用いて実施例 96 b) と同様に合成した。

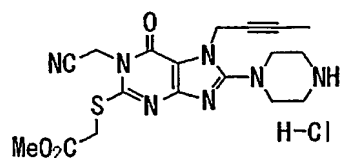
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.18 (s, 2H)

【0298】

b) [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化154】



実施例 97 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$

$\delta$  1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H)

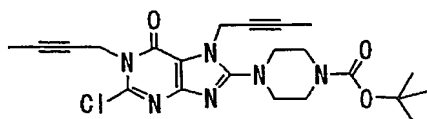
) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

【0299】

実施例100. [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1, 7-ビス(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化155】



1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例96b)と同様に合成した。

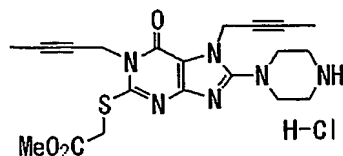
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.80 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.40-3.45 (m, 4H)  
) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0300】

b) [1, 7-ビス(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化156】



実施例97と同様に合成した。

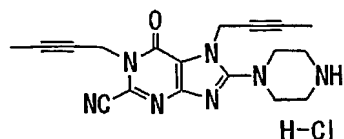
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

$\delta$  1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H)  
) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

【0301】

実施例 101. 1, 7-ビス (2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

【化 157】



シアン化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

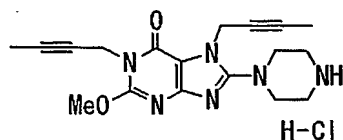
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.07 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 9.04 (br.s, 2H)

【0302】

実施例 102. 1, 7-ビス (2-ブチニル) -2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化 158】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

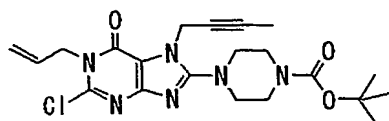
【0303】

実施例 103. [1-アリル-7-(2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステル

【化159】



臭化アリルを用いて実施例 96b) と同様に合成した。

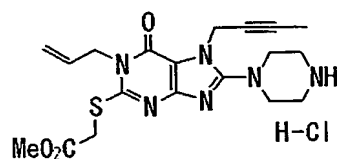
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.38–3.45 (m, 4H) 3.55–3.63 (m, 4H)  
4.90 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.93 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.19–5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt,  $J=10$ , 17, 5Hz, 1H)

【0304】

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

【化160】



実施例 97 と同様に合成した。

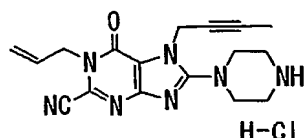
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48–3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.70 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (br.s, 2H) 5.07 (d,  $J=17\text{Hz}$ , 1H) 5.21 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 5.89 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.07 (br.s, 2H)

【0305】

実施例 104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

## 【化161】



シアン化ナトリウムを用いて実施例103と同様に合成した。

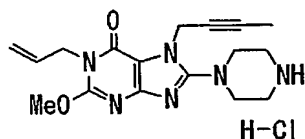
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 6.00 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.12 (br.s, 2H)

## 【0306】

実施例105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

## 【化162】



メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例103と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

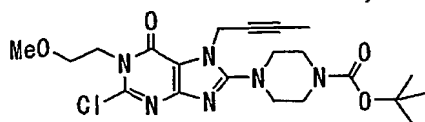
$\delta$  1.79 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 5.87 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.04 (br.s, 2H)

## 【0307】

実施例106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化163】



2-ブプロモエチルメチルエーテルを用いて実施例96b)と同様に合成した。

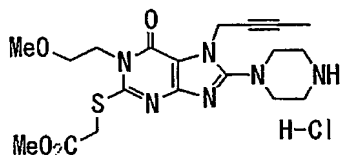
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t, J=6Hz, 2H) 4.50 (t, J=6Hz, 2H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

## 【0308】

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

## 【化164】



実施例97と同様に合成した。

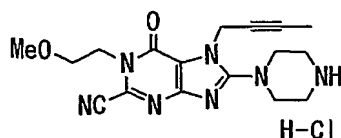
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

## 【0309】

実施例107. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

## 【化165】





シアン化ナトリウムを用いて実施例 106 と同様に合成した。

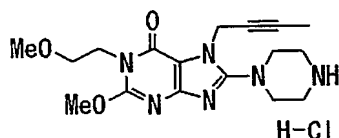
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br.s, 2H)

【0310】

実施例 108. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

【化166】



メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 106 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

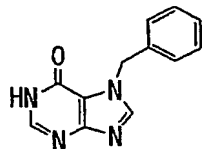
δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br.s, 2H)

【0311】

実施例 109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化167】



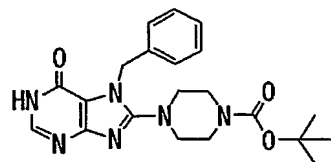
イノシン 18.23 g を N,N-ジメチルホルムアミド 90 ml に溶解し、ベンジルプロミド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを 5N-塩酸に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N-水酸化ナトリウム水溶液にて p

H 7 まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物 12.748 g を得た。

【0312】

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化168】



7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 12.748 g を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 7.9 g を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 6.103 g を得た。このものを 1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 20 g と混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール (10:1) 溶出分画より、標記化合物 1.539 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

【0313】

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化169】



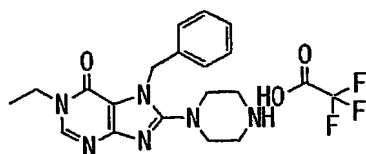
4- (7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10  $\mu$ l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.31 mg を得た。

MS m/e (ESI) 325 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0314】

実施例 110. 7-ベンジル-1-エチル-8- (ピペラジニン-1-イル) -  
1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化170】



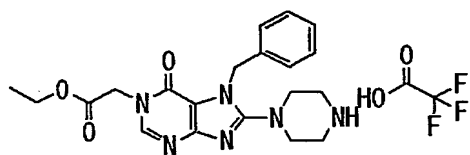
ヨードエタンを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0315】

実施例 111. [7-ベンジル-6-オキソ-8- (ピペラジニン-1-イル) -  
-6, 7-ジヒドロプリン-1-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸  
塩

【化171】



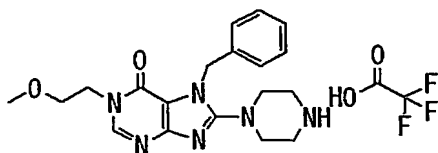
ブromo酢酸エチルを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0316】

実施例 112. 7-ベンジル-1- (2-メトキシエチル) -8- (ピペラジ  
ニン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化172】



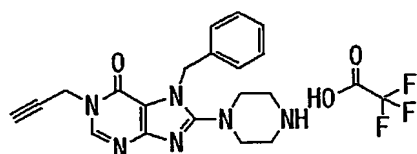
2-メトキシエチルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0317】

実施例113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化173】



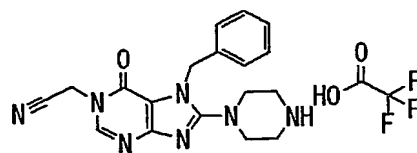
プロパルギルブロミドを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0318】

実施例114. 7-ベンジル-1-シアノメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化174】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例109と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

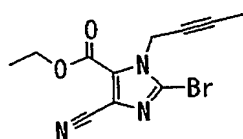
## 【0319】

実施例115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル

ル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフル  
オロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-  
4-カルボン酸 エチルエステル

【化175】



2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No  
50847-09-1] 16.80 gのエタノール170 ml溶液に硫酸4.5  
6 mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500 mlおよ  
び水200 mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧  
濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.  
1 gおよび2-ブチニルブロミド8.6 mlを加え、室温で18時間攪拌した。酢  
酸エチル500 mlを加え、水300 mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和  
水溶液300 mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-  
酢酸エチル(9:1)溶出分画より、標記化合物4.09 gを得た。

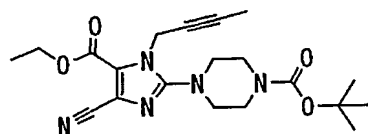
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 5.16 (s, 2H)

【0320】

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1  
H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ  
ル

【化176】



2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g を 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

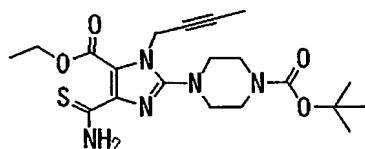
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0321】

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化177】



4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50%水溶液 5 ml を加え、14時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

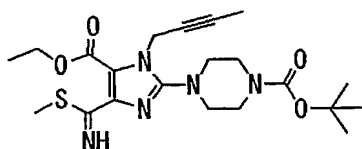
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

## 【0322】

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化178】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム 0.235 g を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン 50 ml を加え、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

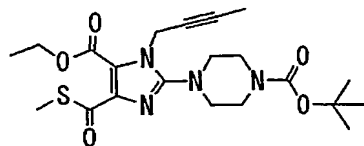
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

## 【0323】

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化179】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸水

溶液 5 ml を加え、5 時間 60 °C で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含んでいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

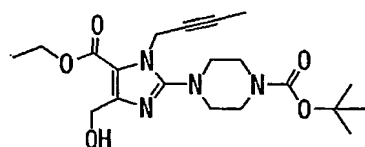
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

【0324】

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

【化180】



0 °C で 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.



5N塩酸50mlを加え、有機層を水50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し。減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より、原料を0.172g回収し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より、標記化合物0.061gを得た。

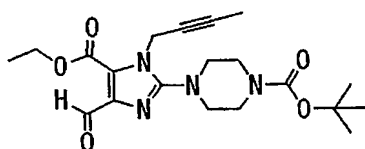
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.75 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

【0325】

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化181】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.061gのジクロロメタン2ml溶液に二酸化マンガン0.120gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3)溶出分画より、標記化合物0.055gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

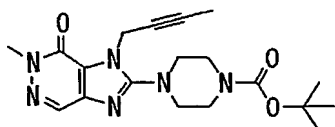
$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 10.36 (s, 1H)

【0326】

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド

ロー 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化 182】



4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80℃で15時間、更に130℃で14時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

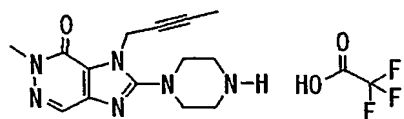
$\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.4 ( $\text{MH}^+$ )

【0327】

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-ピペラジン-1-イル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 183】



4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.295 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)  
5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

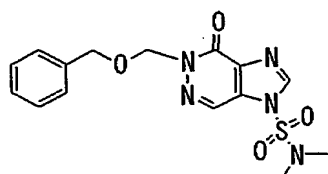
MS  $m/e$  (ESI) 287.09 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0328】

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化184】



5-ベンジルオキシメチルイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン [C A S No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p 481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481頁、1984) 3.04 g のジクロロメタン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.08 g、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド 2.80 g および 4-ジメチルアミノピリジン 0.22 g を加え、4 時間加熱還流した。酢酸エチル 250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液 50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:3) 溶出分画より、標記化合物 2.86 g を得た。

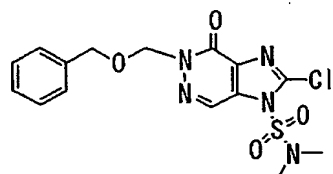
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H)  
8.46 (s, 1H)

【0329】

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【化185】



窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.34 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液にn-ブチルリチウム5.3 ml (2.0モルシクロヘキサン溶液)を加え、1時間 $-78^{\circ}\text{C}$ で攪拌した後、ヘキサクロロエタン3.26 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 mlを加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を水25 mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液25 mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物2.31 gを得た。

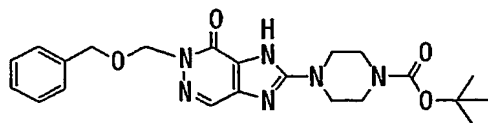
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

【0330】

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化186】



窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g を 150℃ で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1.94 g を得た。

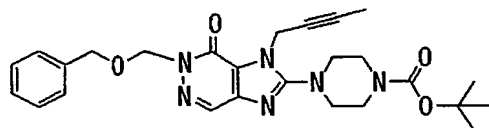
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

【0331】

d) 4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化187】



4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.216 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0.74 g および 2-ブチニルブロマイド 0.078 g を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.139 g を得た。

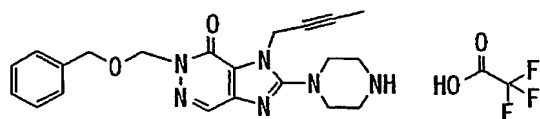
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

## 【0332】

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-ピペラジン-1-イル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化188】



4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

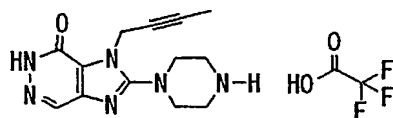
$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 393.28 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0333】

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化189】



窒素雰囲気下、4-(6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン

ーメタノールの1:1混合溶媒10mlを加え、-78℃で更に2時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール10mlを加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン3mlに溶解し、2時間過熱還流した。この溶液0.3mlを減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物0.005gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

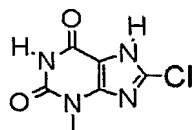
MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0334】

実施例 118. 7-アリル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化190】



3-メチルキサンチン10gの酢酸180ml懸濁液に、100℃にて硝酸9mlをゆっくりと滴下し、得られた白色懸濁液を100℃で30分間、140℃で20分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下60℃で溶媒留去し黄色固形物を得た。得られた黄色固形物を水洗後、0.5M塩酸水溶液から再結晶し淡黄色固形物を得た。この固形物の濃塩酸500ml懸濁液を110℃で15分間攪拌した後、反応液を室温まで冷却後、減圧下溶媒留去し黄白色固形物を得た。得られた固形物を水から再結晶し標記化合物6.75gを得た。

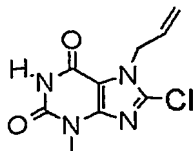
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$

$\delta$ : 3.32 (s, 3H) 11.23 (s, 1H) 14.20 (br s, 1H)

【0335】

b) 7-アリル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化191】



8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン868mgと炭酸カリウム628mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、氷冷下、アリルブロミドを滴下した。反応混合物を室温にて17時間攪拌した後、得られた白色懸濁液を酢酸エチル30mlと水4mlで希釈し、この懸濁液を濾取して白色固形物を得た。この固形物を水および酢酸エチルで洗浄して標記化合物797mgを得た。

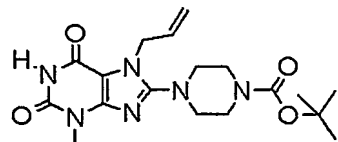
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )

$\delta$ : 3.32 (s, 3H) 4.88 (dd,  $J=3.6, 1.6\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (d,  $J=17\text{Hz}$ , 1H) 5.22 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H) 5.92-6.03 (m, 1H) 11.31 (s, 1H)

## 【0336】

c) 4-(7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化192】



7-アリル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン420mgと1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル975mgを150℃にて50分間攪拌した。室温に冷却した後、得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物584mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

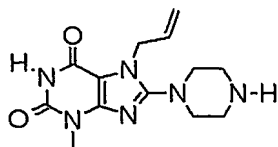
$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 3.23 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H) 3.49 (s, 3H) 3.56 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H) 4.71-4.73 (m, 2H) 5.12 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H) 5.28 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H) 6.02-6.12 (m, 1H) 7.88 (br s, 1H)

## 【0337】

d) 7-アリル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン



## 【化193】



4-(7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル150mgの塩化メチレン2ml溶液にトリフルオロ酢酸294 $\mu$ lを滴下し、反応混合物を室温下で1時間30分攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣をトルエン共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:10)溶出分画より標記化合物85mgを得た

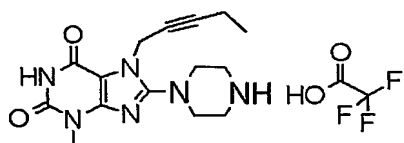
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.98-3.01 (m, 4H) 3.24-3.26 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.69-4.71 (m, 2H) 5.12 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H) 5.26 (d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H) 6.01-6.09 (m, 1H)

## 【0338】

実施例119. 3-メチル-7-(ペント-2-イニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化194】



8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンおよび1-ブロモ-2-ペンチンを用いて、実施例118と同様に処理し、標記化合物を得た。

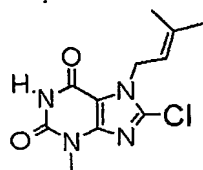
MS  $m/e$  (ESI) 317( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0339】

実施例120. 8-([1,4]ジアゼパン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 8-クロロ-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化195】



3-メチルキサンチンおよび4-ブロモ-2-メチル-2-ブテンを用いて、実施例118と同様に処理し、標記化合物を得た。

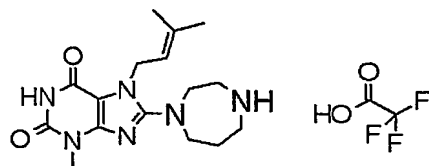
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )

$\delta$ : 1.70 (s, 3H) 1.79 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 4.87 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 5.22-5.30 (m, 1H) 11.30 (br s, 1H)

## 【0340】

b) 8-( [1,4] ジアゼパン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化196】



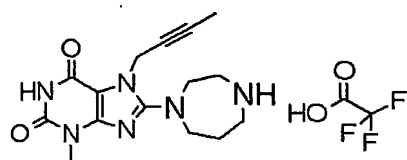
8-クロロ-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン40mgと1-ホモピペラジンカルボン酸第三エステル $87\mu\text{l}$ を $140^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、この反応混合物にトリフルオロ酢酸0.5mlを加えて、室温下30分間攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去した後、残渣を逆相系のカラムで、溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物46.8mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 333 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0341】

実施例121. 7-ブト-2-イニル-8-( [1,4] ジアゼパン-1-イル)-3-メチル-3,7-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化197】



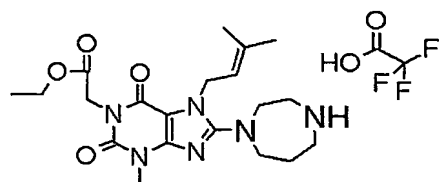
8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンおよび1-ブロモ-2-ブチンを用いて、実施例118-bおよび120-bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 317(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0342】

実施例122. [8-( [1,4] ジアゼパン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化198】



8-クロロ-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン100mgと炭酸カリウム103mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに懸濁し、ヨード酢酸エチル66μlを加え、120℃で2時間30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、この混合物を酢酸エチルにて抽出し、水洗後、有機層から溶媒を減圧留去して茶色固形物を得た。得られた茶色固形物30mgと1-ホモピペラジンカルボン酸第三エステル49μlを140℃で1時間攪拌し、この反応混合物にトリフルオロ酢酸0.5mlを加えて、室温下30分間攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去した後、残渣を逆相系のカラムで、溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物21.2mgを得た。

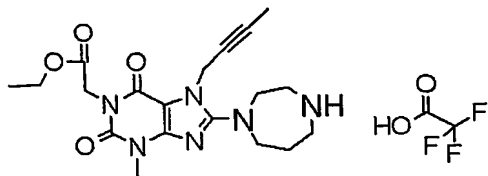
MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0343】

実施例123. [7ブト-2-イニル-8-( [1,4] ジアゼパン-1-イル)-3-メチル-2,6-

ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフル  
オロ酢酸塩

【化199】



8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンおよび1-ブロモ-2-ブチンを用いて、実施例118-bと同様に処理し、さらに実施例122と同様に処理し、標記化合物を得た。

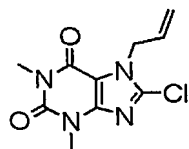
MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0344】

実施例124. 7-アリル-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプ  
リン-2,6-ジオン

7-アリル-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化200】



8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン10.7g、臭化アリル5.2ml、無水炭酸カリウム10.3g、N,N-ジメチルホルムアミド75mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチルで洗って減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル50ml、ヘキサン100mlから再結晶して標記化合物10.57gを得た。

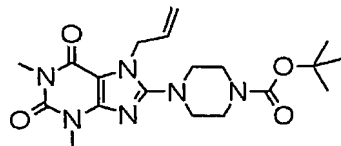
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.40 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 4.97 (d, J=6Hz, 2H) 5.18 (d, J=17Hz, 1H) 5.29 (d, J=10Hz, 1H) 5.96 (ddt, J=10, 17, 6Hz, 1H)

【0345】

4-(7-アリル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化201】



7-アリル-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.0g、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.1g、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU) 0.59ml、1-メチルピロリジン-2-オン2mlの混合物を窒素雰囲気下140℃の油浴中2時間過熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を10～20%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物1.5gを得た。

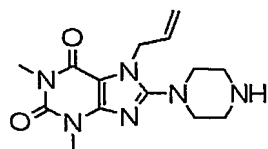
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 3.22 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.38 (s, 3H) 3.53 (s, 3H) 3.56 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 4.75 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.11 (d,  $J=17\text{Hz}$ , 1H) 5.27 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 6.08 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H)

【0346】

7-アリル-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化202】



4-(7-アリル-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.5g、トリフルオロ酢酸3ml、ジクロロメタン10mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水10ml、5モル炭酸カリウム水溶液5mlを加え、ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサ

ンから再結晶し、標記化合物750mgを得た。

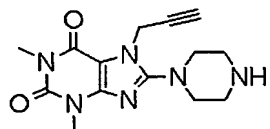
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 3.00 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.24 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.38 (s, 3H) 3.55 (s, 3H) 4.74 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.11 (d,  $J=17\text{Hz}$ , 1H) 5.26 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 6.08 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H)

【0347】

実施例 125. 1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(プロパ-2-イニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化203】



【0348】

実施例 124 と同様に、臭化アリルに替えて3-ブロモプロピンを用いて合成した。

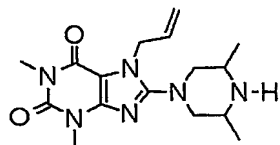
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 2.41 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.36 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.40 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 4.92 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

【0349】

実施例 126. 7-アリル-8-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化204】



7-アリル-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン200mg、cis-2,6-ジメチルピペラジン107mgと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン128 $\mu\text{l}$ の1-メチル-2-ピロリドン2ml懸濁液を150℃にて50分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、この混合物を酢酸エチルで抽出した。水層をクロ

ロホルムで抽出し、全有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して茶色油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:10)溶出分画より標記化合物111mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

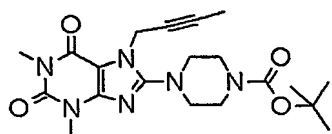
$\delta$ : 1.09 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 2.56-2.61 (m, 2H) 3.02-3.09 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.43 (dd,  $J=12$ , 1.6Hz, 2H) 3.54 (s, 3H) 4.71 (dd,  $J=3.4$ , 1.8Hz, 2H) 5.12 (dd,  $J=17.2$ , 1.2Hz, 1H) 5.27 (dd,  $J=10.4$ , 0.8Hz, 1H) 6.04-6.14 (m, 1H)

【0350】

実施例 127. 7-(ブト-2-イニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化205】



8-クロロテオフィリン4.9gおよび炭酸カリウム5gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、1-ブロモ-2-ブチン2.4mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.8gを得た。次いで得られた7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.8gおよび1-ピペラジincarboxylic acid tert-butyl ester 3.7gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

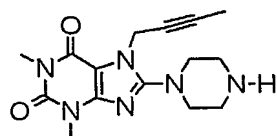
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0351】

b) 7-(ブト-2-イニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化206】



4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.5gをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNHシリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル:富士シリシア化学製 NH-DM2035)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

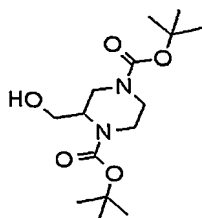
$\delta$ : 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0352】

実施例 128. 7-アリル-8-(2-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ヒドロキシメチルピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステルエステル

【化207】



-10℃でピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-第三ブチルエステル16.52g



のテトラヒドロフラン200ml溶液にトリエチルアミン6.06gおよびクロロギ酸イソブチル7.51gを順次加え、3時間攪拌した。反応液をろ過し、再び-10℃で水素化ホウ素ナトリウム7.72gの20ml水溶液で処理した。1時間攪拌した後、酢酸エチル500mlおよび水200mlを加え、1N塩酸水溶液で過剰な水素化ホウ素ナトリウムをつぶした。有機層を水200mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より標記化合物10.87g得た。

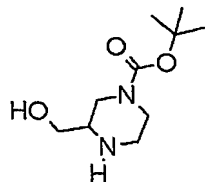
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.46 (s, 9H) 1.47 (s, 9H) 2.70-3.12 (m, 3H) 3.44-3.70 (m, 2H) 3.77-3.90 (m, 1H) 3.91-4.05 (m, 1H) 4.15-4.23 (m, 1H)

【0353】

b) 3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化208】



2-ヒドロキシメチルピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ第三ブチルエステル10.87gのエタノール300ml溶液に水酸化ナトリウム5.42gを加え、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル400mlおよび水50mlに溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、標記化合物8.46gを得た。

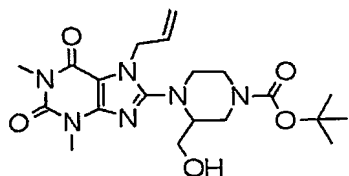
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.47 (s, 9H) 2.48-3.06 (m, 5H) 3.52 (dd,  $J=11.3, 8.1\text{Hz}$ , 1H) 3.68 (dd,  $J=11.3, 3.2\text{Hz}$ , 1H) 3.82-4.07 (m, 2H)

【0354】

c) 4-(7-アリル-1,3-ジメチル--2,6,ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化209】



3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.16gを用いて実施例118c)と同様に処理し、標記化合物0.224gを得た。

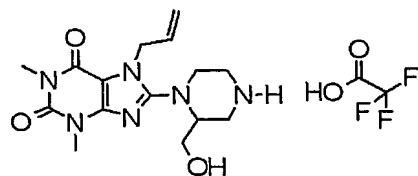
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 2.72-2.89 (m, 1H) 2.84-3.06 (m, 1H) 3.25-3.41 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.66-3.74 (m, 1H) 3.83-3.96 (m, 2H) 4.05-4.17 (m, 2H) 4.73 (dd,  $J=16.2, 5.2\text{Hz}$ , 1H) 4.84 (dd,  $J=16.2, 3.2\text{Hz}$ , 1H) 5.12 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H) 5.28 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) 6.06 (dddd,  $J=17.2, 11.0, 5.2, 3.2\text{Hz}$ , 1H)

## 【0355】

d) 7-アリル-8-(2-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6,ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化210】



4-(7-アリル-1,3-ジメチル-2,6,ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例118d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 335 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

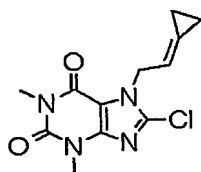
## 【0356】

実施例129. 7-(2-シクロプロピリデンエチル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6,ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 8-クロロ-7-(2-シクロプロピリジンエチル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリ

ン-2,6-ジオン

【化 2 1 1】



ビスジベンジリデンアセトンパラジウム0.0288gおよびビスジフェニルフォスフィノエタン0.0239gのテトラヒドロフラン5ml溶液にトルエン-4-スルホン酸1-ビニル-シクロプロピルエステル0.262gのテトラヒドロフラン2.5ml溶液を加えた。更に8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンのナトリウム塩0.476gを加え、24時間攪拌した。酢酸エチル100mlおよび水50mlを加え、セライト濾過をした。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:7)溶出分画より標記化合物0.079gを得た。

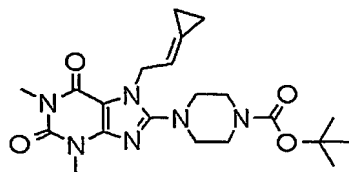
 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ 

$\delta$ : 0.93–0.99 (m, 2H) 1.06–1.14 (m, 2H) 3.41 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 5.09 (m, 2H) 5.98 (m, 1H)

【 0 3 5 7 】

b) 4-[7-(2-シクロプロピリデンエチル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 2 1 2】

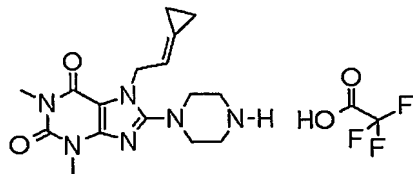


8-クロロ-7-(2-シクロプロピリデンエチル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン0.077gを用いて実施例118c)と同様に処理し、標記化合物0.060gを得た。これをそのまま次の反応に用いた。

【0 3 5 8】

c) 7-(2-シクロプロピリデンエチル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 1 3】



4-[7-(2-シクロプロピリデンエチル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例 118d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

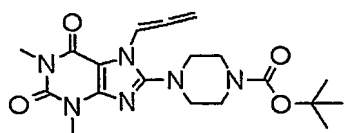
MS m/e (ESI) 331(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 3 5 9】

実施例 130. 1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(プロパ-1,2-ジエニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(プロパ-1,2-ジエニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 2 1 4】



4-[1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(プロパ-2-イニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.402gのジメチルスルホキシド5ml溶液にt-ブタノール0.1mlおよびカリウムt-ブトキシド0.015gを加え、16時間室温で攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液5mlを加え、反応液を酢酸エチル50mlおよび水30mlに注いだ。有機層を酢酸10%水溶液50ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液50mlと塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:7)溶出分画より標記化合物0.176gを得た。

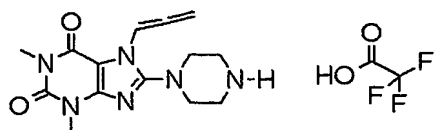
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 3.32-3.35 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.49 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H)

【0360】

1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(プロパ-1,2-ジエニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化215】



4-[1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7-(プロパ-1,2-ジエニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例 118d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

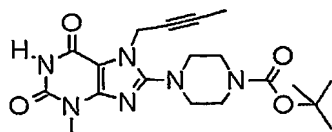
$\delta$ : 3.32 (s, 3H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.50 (s, 3H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.63 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)

【0361】

実施例 131. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化216】



3-メチルキサンチン1.1gを N,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム1.0gおよび1-ブロモ-2-ブチン0.64mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.3gを

得た。次いで得られた7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.3gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下N-クロロスクシンイミド0.89gを加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.1gを得た。さらに得られた7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン1.4gおよび1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル2.8gを150℃にて1時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物1.1gを得た。

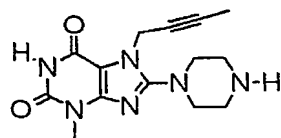
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (s, 1H)

【0362】

b) 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化217】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例127-b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

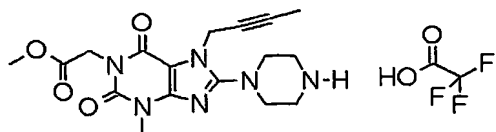
$\delta$ : 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0363】

実施例132. [7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1

-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオ  
ロ酢酸塩

【化218】



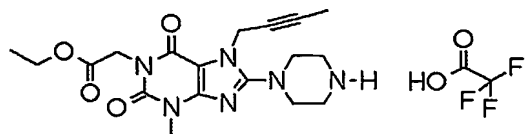
4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル15mgおよび炭酸カリウム7mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ブromo酢酸メチル10 $\mu$ lを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物6.9 mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0364】

実施例133. [7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸エチルエステル トリフルオ  
ロ酢酸塩

【化219】

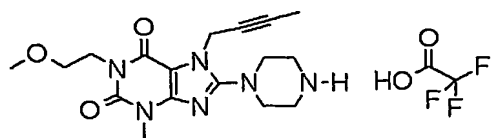


ブromo酢酸エチルを用いて実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0365】

実施例134. 7-(ブト-2-イニル)-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

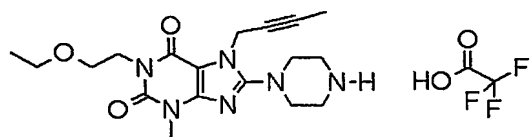
【化 2 2 0】【0 3 6 6】

2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 3 6 7】

実施例 1 3 5. 7-(ブト-2-イニル)-1-(2-エトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

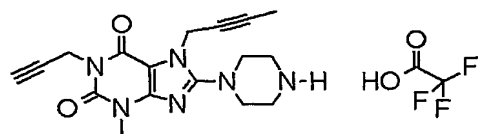
【化 2 2 1】

2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 3 6 8】

実施例 1 3 6. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(プロポ-2-イニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 2 2】

プロパルギルプロミドを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。  
。

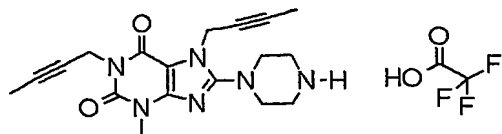
MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 3 6 9】



実施例 137. 1,7-ビス(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 223】



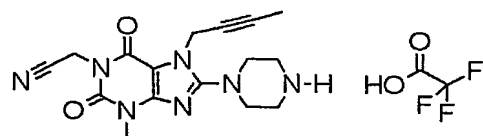
1-ブromo-2-ブチンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0370】

実施例 138. [7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 224】



ブromoアセトニトリルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

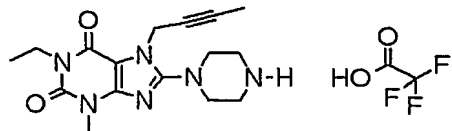
。

MS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0371】

実施例 139. 7-(ブト-2-イニル)-1-エチル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 225】



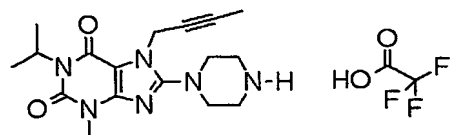
ヨウ化エチルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0372】

実施例 140. 7-(ブト-2-イニル)-1-イソプロピル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 226】



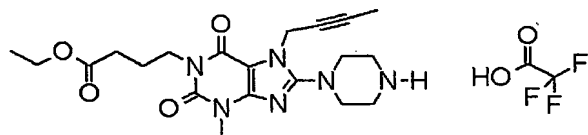
ヨウ化イソプロピルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0373】

実施例 141. 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-ブタン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 227】



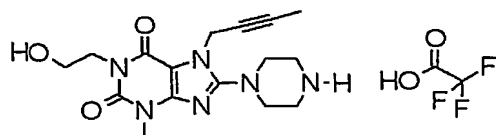
4-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0374】

実施例 142. 7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 228】



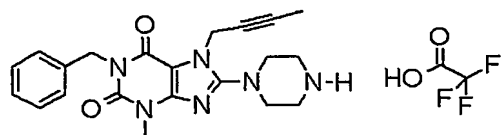
2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0375】

実施例 143. 1-ベンジル-7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化229】



## 【0376】

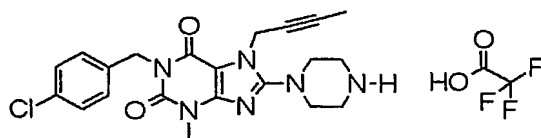
ベンジルプロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0377】

実施例 144. 7-(ブト-2-イニル)-1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化230】



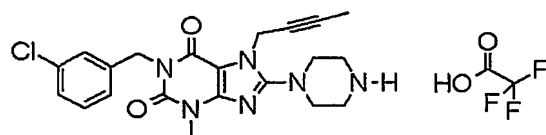
4-クロロベンジルプロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0378】

実施例 145. 7-(ブト-2-イニル)-1-(3-クロロベンジル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化231】



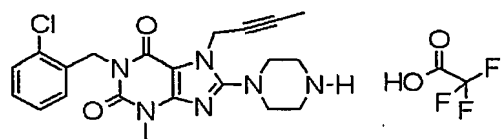
3-クロロベンジルプロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0379】

実施例 146. 7-(ブト-2-イニル)-1-(2-クロロベンジル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化232】



【0380】

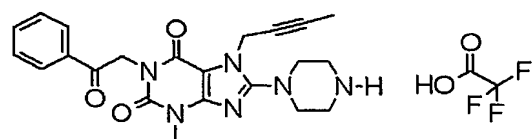
2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0381】

実施例 147. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化233】



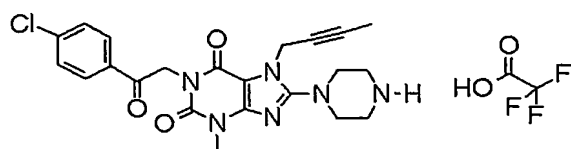
2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0382】

実施例 148. 7-(ブト-2-イニル)-1-[[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ]エチル]-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 234】



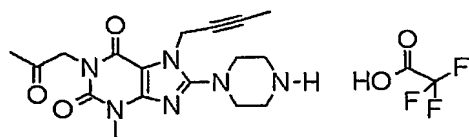
2-ブromo-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0383】

実施例 149. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-(2-オキソプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 235】



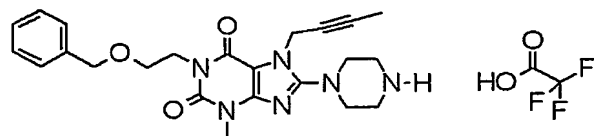
プロモアセトンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0384】

実施例 150. 1-(2-ベンジルオキシエチル)-7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 236】



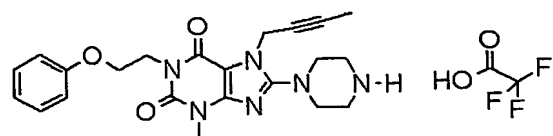
ベンジル2-ブromoエチルエーテルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0385】

実施例 151. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 237】



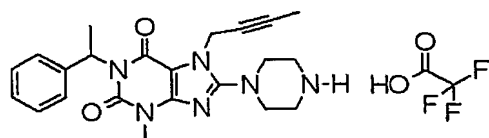
2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0386】

実施例 152. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-(1-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 238】



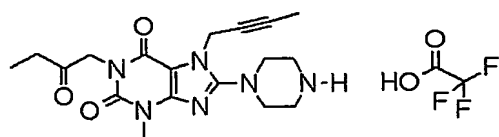
(1-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0387】

実施例 153. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-(2-オキソブチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 239】



1-ブロモ-2-ブタノンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

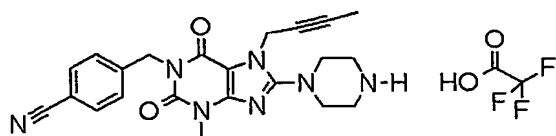
MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0388】

実施例 154. 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン

-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフ  
ルオロ酢酸塩

【化240】



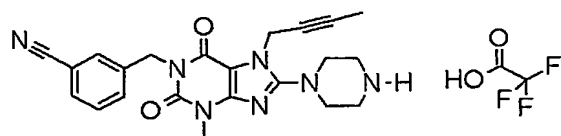
4-シアノベンジルブロミドを用いて実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0389】

実施例155. 3-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン  
-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフ  
ルオロ酢酸塩

【化241】



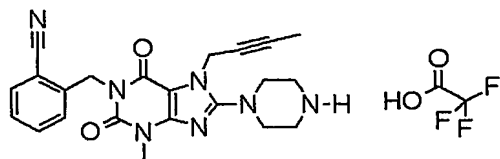
3-シアノベンジルブロミドを用いて実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0390】

実施例156. 2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン  
-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]-ベンゾニトリル トリフ  
ルオロ酢酸塩

【化242】



2-シアノベンジルブロミドを用いて実施例132と同様に処理し、標記化合物

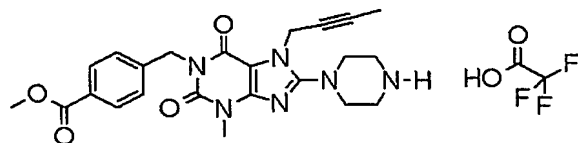
を得た。

MS m/e (ESI) 418(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0391】

実施例 157. 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

【化243】



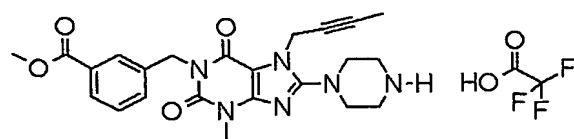
4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0392】

実施例 158. 3-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

【化244】



3-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

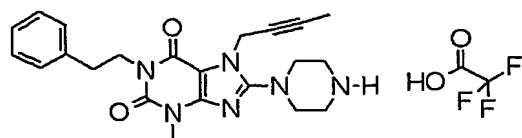
MS m/e (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0393】

実施例 159. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩



## 【化 2 4 5】



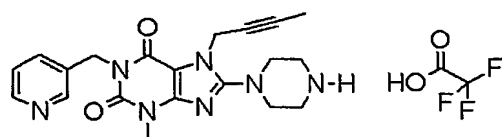
(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0394】

実施例 160. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 2 4 6】



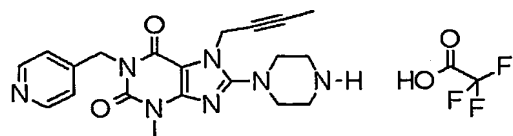
3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 394 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0395】

実施例 161. 7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 2 4 7】



4-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩を用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 394 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

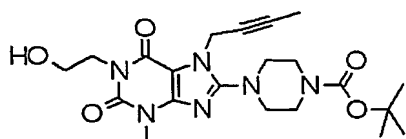
## 【0396】

実施例 162. 酢酸2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]エチルエステル トリフル  
オロ酢酸塩

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化248】



4-[3-メチル-7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.30gおよび炭酸カリウム0.21gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン0.23mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去し、得られた残渣にエタノール10mlおよびピリジニウムp-トルエンスルホネート60mgを加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:5) 溶出分画より、標記化合物0.14gを得た。

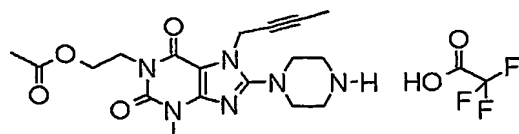
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.34-3.37 (m, 4H) 3.51 (s, 3H) 3.58-3.60 (m, 4H) 3.87 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0397】

b) 酢酸2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化249】



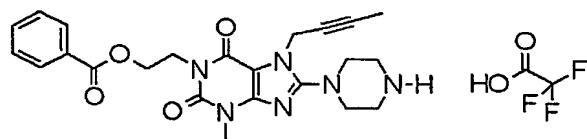
4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mgをジクロロメタン1mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン14 $\mu$ l、ジメチルアミノピリジン5mgおよびアセチルクロリド4 $\mu$ lを加え、室温にて2時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物4.9 mgを得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0398】

実施例 163. 安息香酸2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化250】



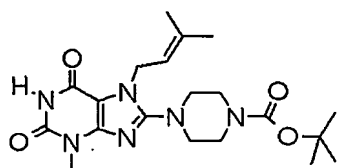
ベンゾイルクロリドを用いて実施例 162-b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0399】

実施例 164. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化251】

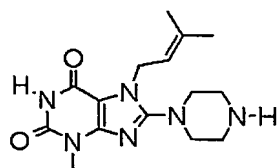
3-メチルキサンチンおよび1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例131a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 1.74 (s, 3H) 1.75 (s, 3H) 3.17-3.20 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.56-3.58 (m, 4H) 4.70 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.38 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (s, 1H)

【0400】

b) 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化252】

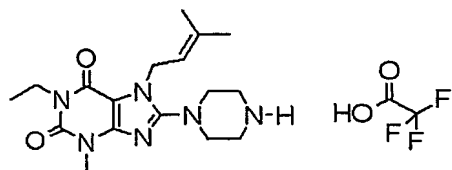
4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例127b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.67 (s, 3H) 1.68 (s, 3H) 2.94-2.96 (m, 4H) 3.14-3.16 (m, 4H) 3.42 (s, 3H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.33 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

【0401】

実施例165. 1-エチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

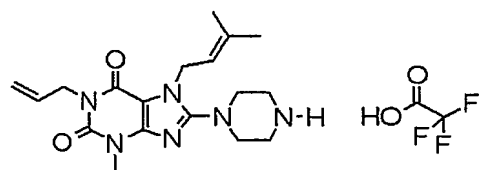
【化 2 5 3】

ヨウ化エチルを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 4 0 2 】

実施例 1 6 6. 1-アリル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

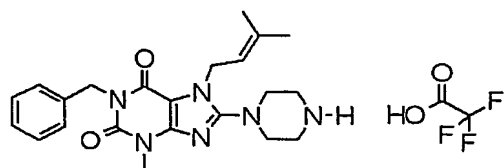
【化 2 5 4】

アリルブロミドを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 4 0 3 】

実施例 1 6 7. 1-ベンジル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 5 5】

ベンジルブロミドを用いて実施例 1 3 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

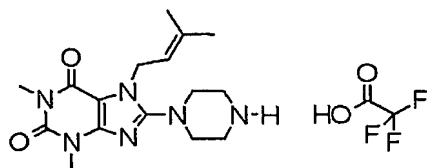
MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 4 0 4 】

実施例 1 6 8. 1,3-ジメチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-

イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化256】



ヨウ化メチルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

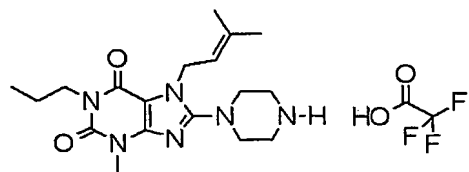
MS m/e (ESI) 333 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0405】

実施例 169. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)

-1-プロピル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化257】



ヨウ化プロピルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

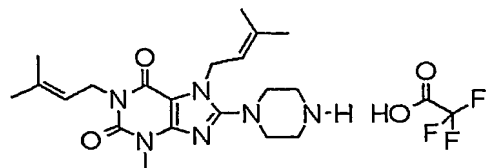
MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0406】

実施例 170. 3-メチル-1,7-ビス-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-

1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化258】



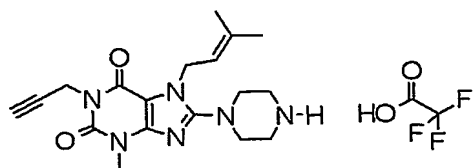
1-ブromo-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0407】

実施例 171. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1-プロプ-2-イニル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化259】



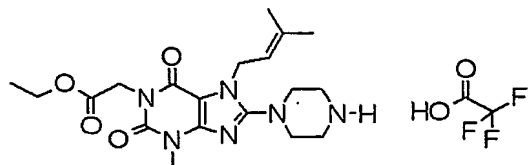
プロパルギルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0408】

実施例 172. [3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化260】

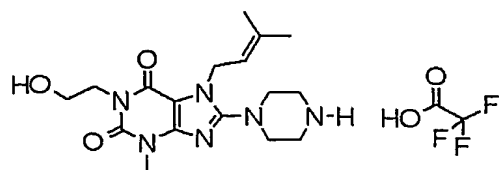


ブromo酢酸エチルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0409】

実施例 173. 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

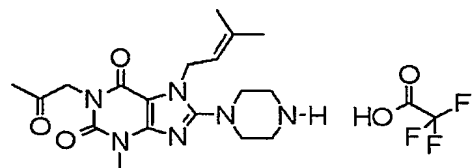
【化 261】

2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0410】

実施例 174. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

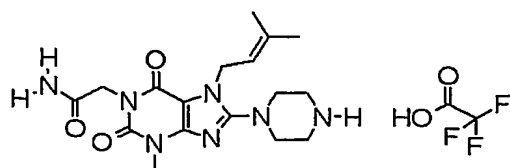
【化 262】

ブromoアセトンを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0411】

実施例 175. 2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 263】

2-ブromoアセトアミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

。

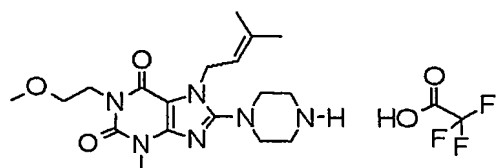


MS m/e (ESI) 376 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0412】

実施例 176. 1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化264】



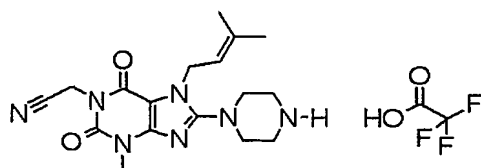
2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0413】

実施例 177. [3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化265】



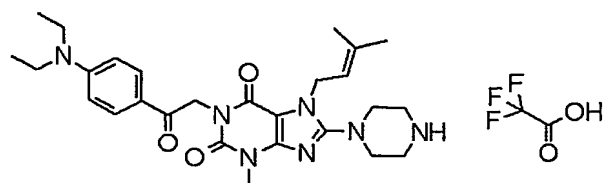
ブロモアセトニトリルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0414】

実施例 178. 1-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化266】



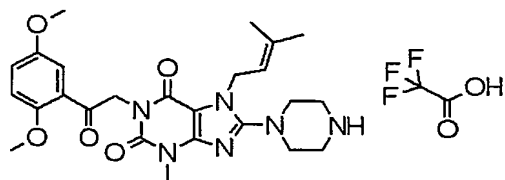
2-ブromo-4'-(ジエチルアミノ)アセトフェノンを用いて、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 508 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0415】

実施例179. 1-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化267】



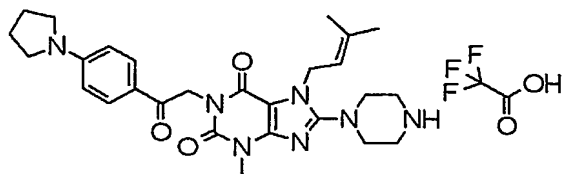
2-ブromo-2',5'-ジメトキシアセトフェノンを用いて、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0416】

実施例180. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-オキシ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化268】



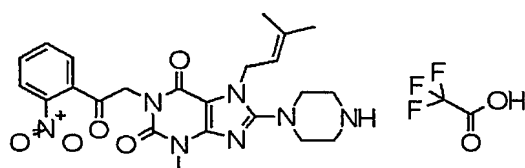
2-ブロモ-4'-(ピロリジン-1-イル)アセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 506 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0417】

実施例 181. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

【化 269】



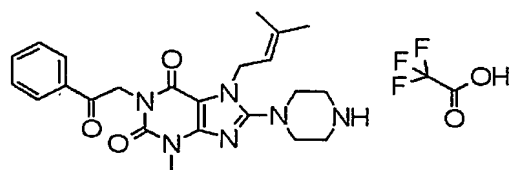
2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0418】

実施例 182. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

【化 270】



2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

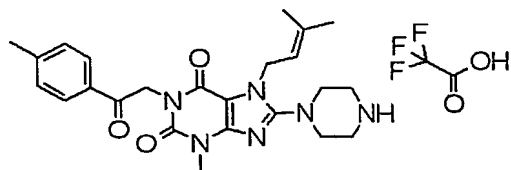
MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0419】

実施例 183. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-パラト

リルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフ  
ルオロ酢酸塩

【化 2 7 1】



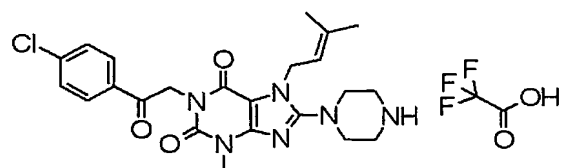
2-ブromo-4'-メチルアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標  
記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 2 0】

実施例 184. 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-7-(3-メ  
チルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

【化 2 7 2】



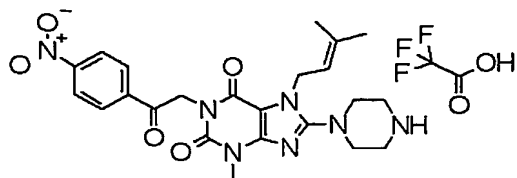
2-ブromo-4'-クロロアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標  
記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 471 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 2 1】

実施例 185. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-(4-ニトロフェニ  
ル)-2-オキシエチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化 273】



## 【0422】

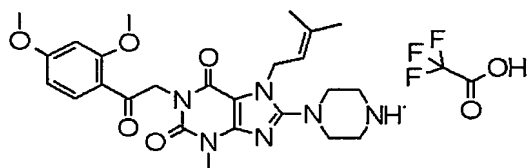
2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノンを用いて、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0423】

実施例186. 1-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 274】



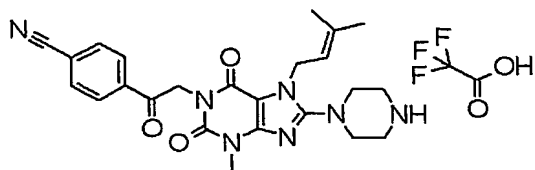
2-ブロモ-2',4'-ジメトキシアセトフェノンを用いて、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 497(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0424】

実施例187. 4-[2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 275】



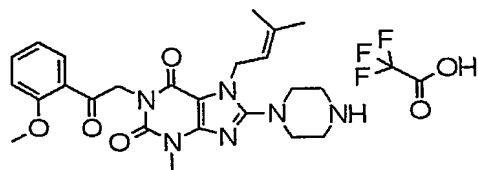
4-シアノフェナシルブロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 462 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0425】

実施例 188. 1-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化 276】



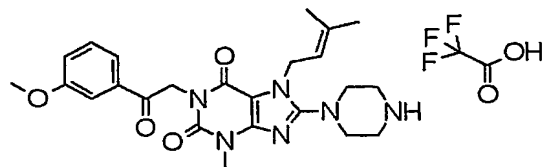
2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0426】

実施例 189. 1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化 277】



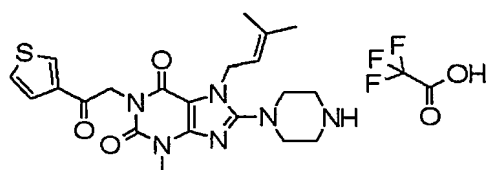
2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0427】

実施例 190. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-オキシ-2-(チオフ  
エン-3-イル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

**【化 278】**



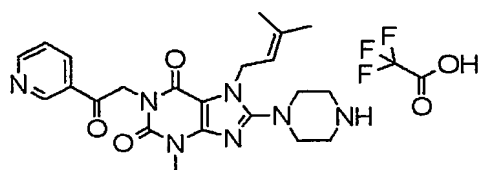
2-ブロモ-1-(3-チエニル)-1-エタノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 443 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0428】

実施例 191. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-オキシ-2-(ピリジ  
ン-3-イル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

**【化 279】**



3-(プロモアセチル)ピリジンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

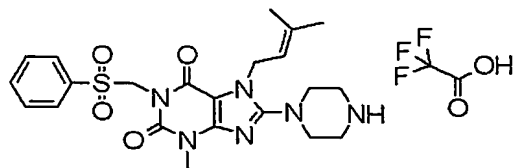
MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0429】

実施例 192. 1-ベンゼンスルフォニルメチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-

エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオ  
ロ酢酸塩

【化 280】



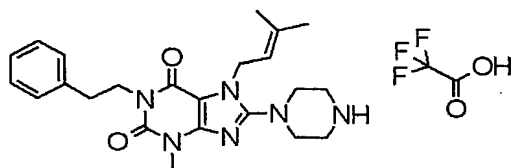
クロロメチルフェニルスルホンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 473 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0430】

実施例 193. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-フェニルエチル)-  
8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 281】



(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

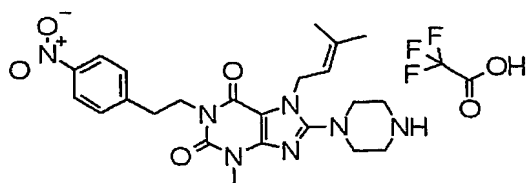
MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0431】

実施例 194. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-[2-(4-ニトロフェニ  
ル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフル  
オロ酢酸塩



## 【化 2 8 2】



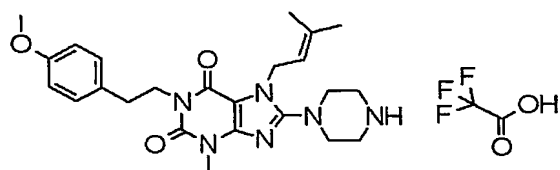
4-ニトロフェネチルプロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 3 2】

実施例 195. 1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 2 8 3】



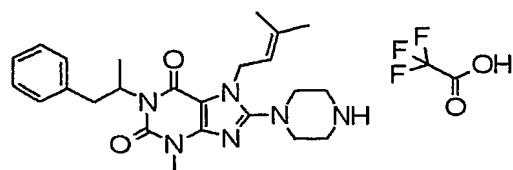
1-(2-クロロエチル)-4-メトキシベンゼンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 3 3】

実施例 196. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(1-メチル-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 2 8 4】



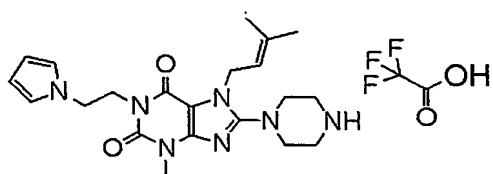
2-ブロモ-1-フェニルプロパンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0434】

実施例 197. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1-[2-(ピロロ-1-イル)エチル]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 285】



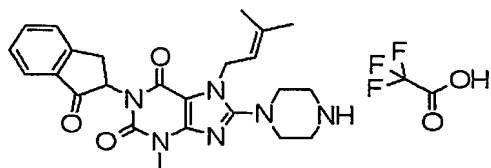
1-(2-ブロモエチル)ピロールを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0435】

実施例 198. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(1-オキシインダネン-2-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 286】



2-ブロモ-1-インダノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

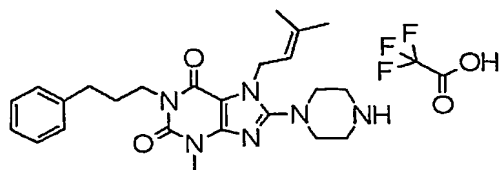
MS m/e (ESI) 449 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0436】

実施例 199. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(3-フェニルプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸

塩

【化 287】



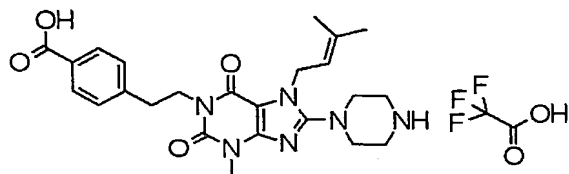
1-ブromo-3-フェニルプロパンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0437】

実施例 200. 4-[2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]エチル]安息香酸トリフルオロ酢酸塩

【化 288】



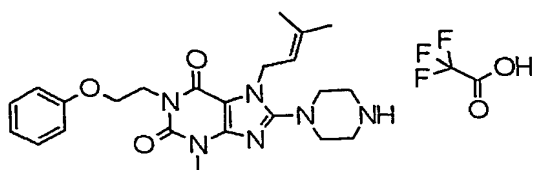
4-(2-ブromoエチル)安息香酸を用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0438】

実施例 201. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 289】



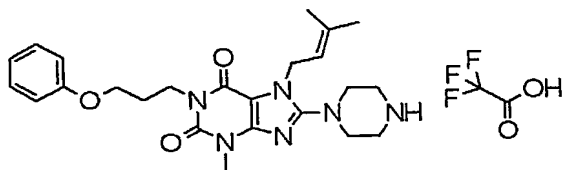
2-フェノキシエチルブロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0439】

実施例 202. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(3-フェノキシプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 290】



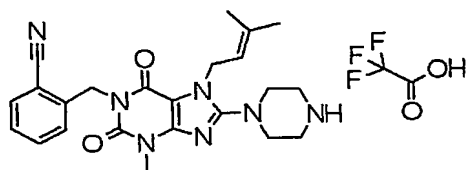
3-フェノキシプロピルブロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0440】

実施例 203. 2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 291】



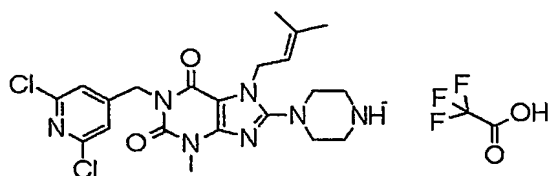
$\alpha$ -ブromo-o-トルニトリルを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 434 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0441】

実施例 204. 1-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化292】



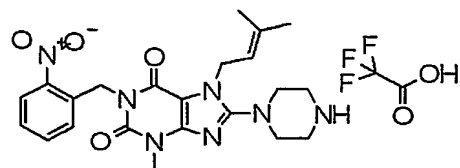
4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 479 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0442】

実施例 205. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-ニトロベンジル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化293】



2-ニトロベンジルプロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

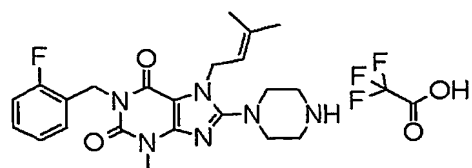
MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0443】

実施例 206. 1-(2-フルオロベンジル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸

塩

【化 2 9 4】



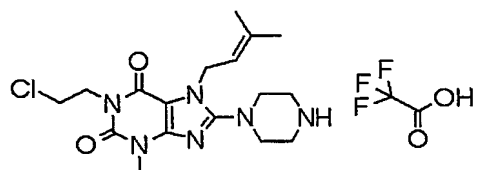
2-フルオロベンジルブロミドを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 4 4】

実施例 207. 1-(2-クロロエチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 9 5】



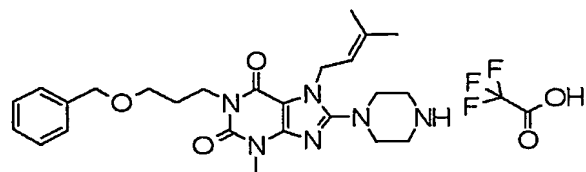
1-ブロモ-2-クロロエタンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 4 5】

実施例 208. 1-(3-ベンジルオキシプロピル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 2 9 6】



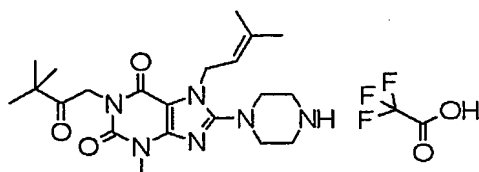
ベンジル3-ブロモプロピルエーテルを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0446】

実施例 209. 1-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 297】



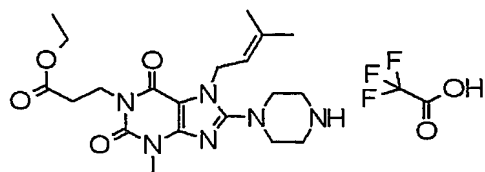
1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0447】

実施例 210. 3-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 298】



エチル3-ブロモプロピオネートを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

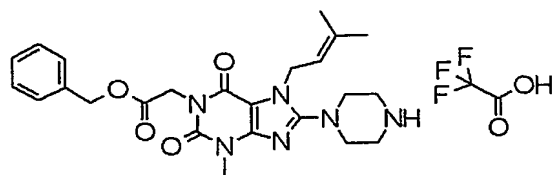
MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0448】

実施例 211. [3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペ

ラジシ-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸ベンジルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

【化299】



ブromo酢酸ベンジルエステルを用いて、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

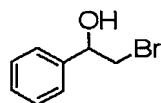
MS m/e (ESI) 467(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0449】

実施例212. 1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-7-(3-メチルブ  
ト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフ  
ルオロ酢酸塩

a) 2-ブromo-1-フェニルエタノール

【化300】



2-ブromoアセトフェノン1gをテトラヒドロフラン8mlに溶解させ、ボラン-ジメチルアミン326mgのテトラヒドロフラン6ml溶液を室温下加えた。反応混合物を室温で60時間攪拌後、メタノール1mlおよび1M塩酸水溶液5mlを加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)溶出分画より標記化合物を得た。

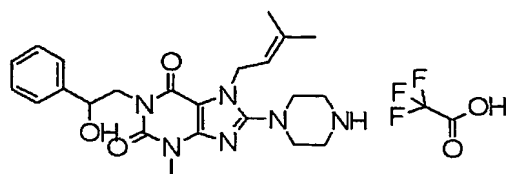
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.63 (d, J=3.2Hz, 1H) 3.52-3.57 (m, 1H) 3.63-3.66 (m, 1H) 4.91-4.94 (m, 1H) 7.32-7.39 (m, 5H)

【0450】

b) 1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩



## 【化301】



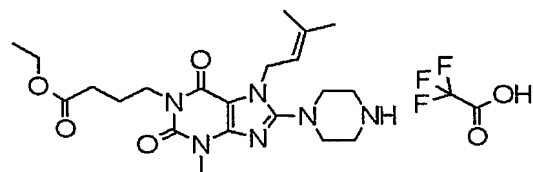
2-ブロモ-1-フェニルエタノールを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0451】

実施例 213. 4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酪酸エチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化302】



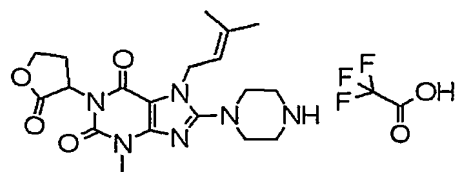
エチル4-ブロモブチレートを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0452】

実施例 214. 3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化303】



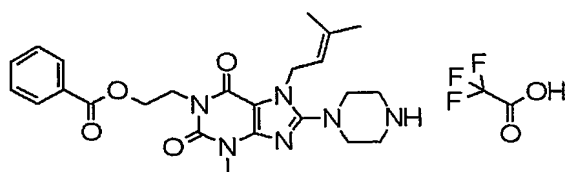
$\alpha$ -ブromo- $\gamma$ -ブチロラクトンを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 403 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0453】

実施例 215. 安息香酸2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1-イル]エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化304】



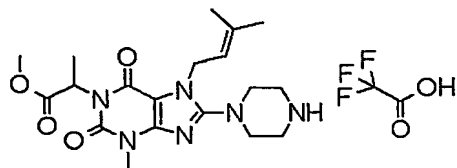
2-ブromoエチルベンゾエートを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0454】

実施例 216. 2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]プロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化305】

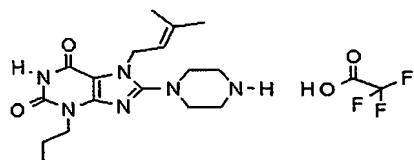


メチル2-ブromoプロピオネートを用いて、実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 405 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

【0455】

実施例 217. 7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3-プロピ

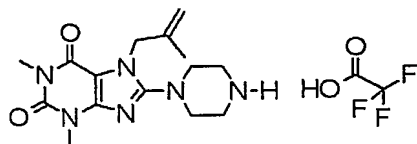
ル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩【化306】

3-プロピルキサンチンおよび1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例131a)と同様に処理し、4-[7-(3-メチルブト-2-エニル)-3-プロピル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た後、実施例127b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0456】

実施例218. 1,3-ジメチル-7-(2-メチルアリル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

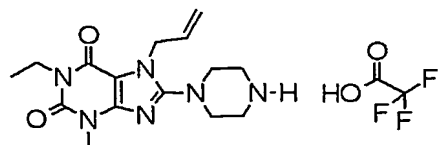
【化307】

8-クロロテオフィリンおよび3-プロモ2-メチルプロペンを用いて実施例127a)に引き続き、実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 319 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0457】

実施例219. 7-アリル-1-エチル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化308】

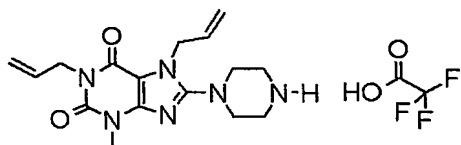
ヨウ化エチルを用いて実施例132と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 319 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0458】

実施例 220. 1,7-ジアリル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ  
プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化309】



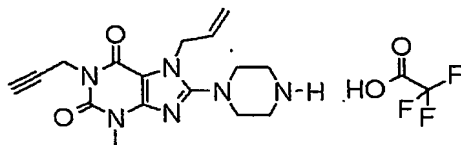
アリルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0459】

実施例 221. 7-アリル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(プロポ-2-イニ  
ル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化310】



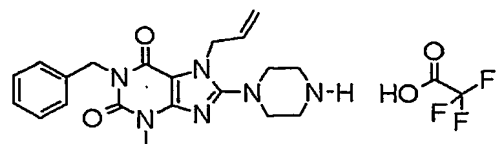
プロパルギルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。  
。

MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0460】

実施例 222. 7-アリル-1-ベンジル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-  
ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化311】



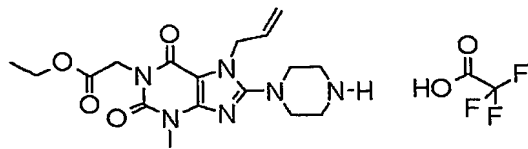
ベンジルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0461】

実施例 223. [7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化312】



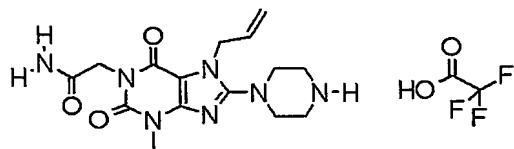
ブromo酢酸エチルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0462】

実施例 224. 2-[7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化313】



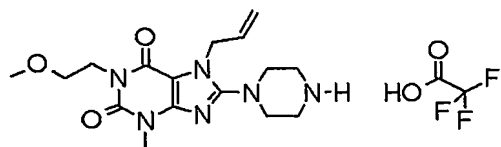
2-ブromoアセトアミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 348 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0463】

実施例 225. 7-アリル-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化314】



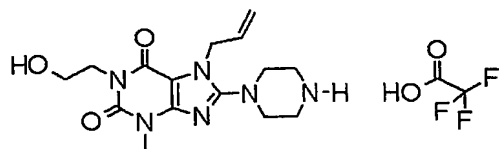
2-ブromoエチルメチルエーテルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0464】

実施例 226. 7-アリル-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 3 1 5】



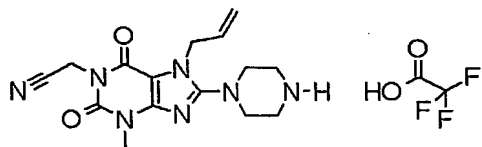
2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 335 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 6 5】

実施例 227. [7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 3 1 6】



ブロモアセトニトリルを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

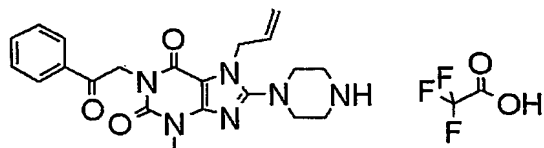
。

MS m/e (ESI) 330 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 6 6】

実施例 228. 7-アリル-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 3 1 7】



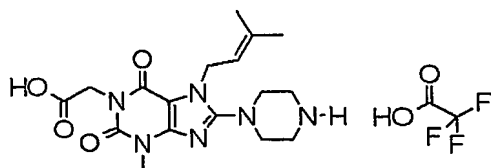
フェナシルブロミドを用いて実施例 132 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 453 [(M+2Na-H)<sup>+</sup> -CF<sub>3</sub>COOH]

## 【0467】

実施例 229. [3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化318】

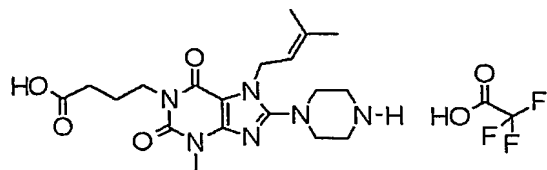


4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル70mgおよび炭酸カリウム28mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、ブromo酢酸エチル22  $\mu$ lを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を留去し、得られた残渣にエタノール1.5mlおよび2N水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、2N塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出した後、有機層を留去し、4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル75mgを得た。次いで得られた4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物5.9 mgを得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0468】

実施例 230. 4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]ブタン酸 トリフルオロ酢酸塩

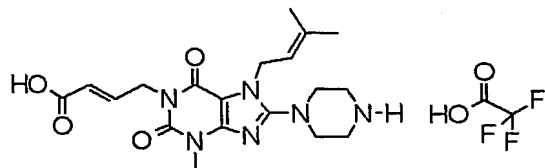
【化 3 1 9】

4-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例 229 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 4 6 9 】

実施例 231. 4-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-2-ブテン酸 トリフルオロ酢酸塩

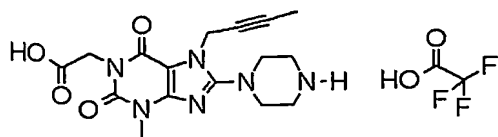
【化 3 2 0】

4-ブロモクロトン酸エチルを用いて実施例 229 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 4 7 0 】

実施例 232. [7-(ブト-2-イニル)-1-(2-エトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 3 2 1】

ブロモ酢酸エチルを用いて実施例 229 と同様に処理し、標記化合物を得た。

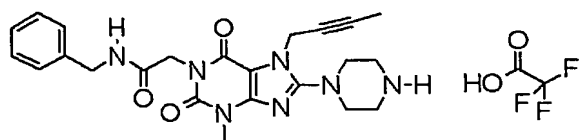


MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0471】

実施例 233. N-ベンジル-2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化322】



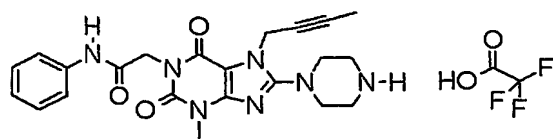
4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル25mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ベンジルアミン6 $\mu$ l、シアノホスホン酸ジエチル9 $\mu$ lおよびトリエチルアミン8 $\mu$ lを加え、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物0.77mgを得た。

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0472】

実施例 234. 2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-N-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化323】



4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル25mg

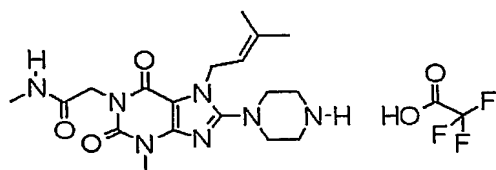
gをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、アニリン5 $\mu$ l、1,1-カルボニルジイミダゾール9mgおよびトリエチルアミン8 $\mu$ lを加え、60℃で5時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物2.74mgを得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0473】

実施例 235. N-メチル-2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化324】



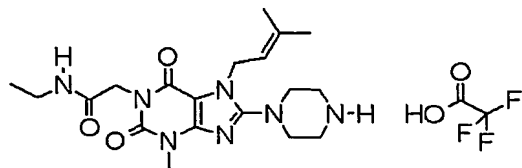
4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル38mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、氷冷下クロロ炭酸エチル8.4 $\mu$ lおよびトリエチルアミン12 $\mu$ lを加え、10分間攪拌した後、40%メチルアミン水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物2.9mgを得た。

MS m/e (ESI) 390 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0474】

実施例 236. N-エチル-2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化3 2 5】



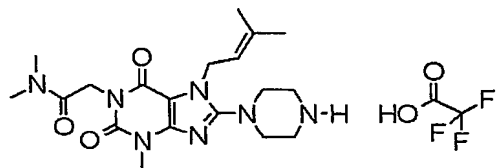
2モルエチルアミンテトラヒドロフラン溶液を用いて実施例235と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 4 7 5】

実施例 237. N,N-ジメチル-2-[3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-  
ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセト  
アミド トリフルオロ酢酸塩

【化3 2 6】



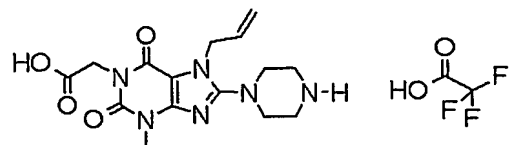
4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル38mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、氷冷下クロロ炭酸エチル8.4 $\mu$ lおよびトリエチルアミン12 $\mu$ lを加え、10分間攪拌した後、40%メチルアミン水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量をテトラヒドロフラン1mlに溶解し、水素化ナトリウム20mgおよびヨウ化メチル20 $\mu$ lを加え、室温にて終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物1.7mgを得た。

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0476】

実施例 238. 7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化327】



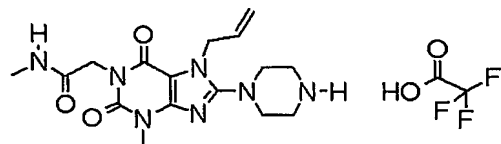
ブロモ酢酸エチルを用いて実施例 229 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0477】

実施例 239. N-メチル-2-[7-アリル-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化328】



ブロモ酢酸エチルを用いて実施例 229 と同様に処理し、4-[7-アリル-1-カルボキシメチル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た後、実施例 235 と同様に処理し、標記化合物を得た。

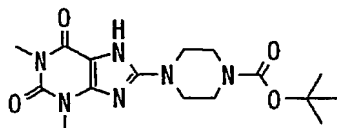
MS m/e (ESI) 362 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0478】

実施例 240. 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

## 【化 3 2 9】



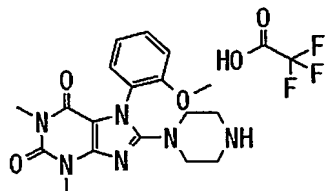
8-クロロテオフィリン3.5gとピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル11.69gを混合し110°Cで、終夜攪拌した後、酢酸エチル、水にて希釈し、不溶の白色固体をろ取した。酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物3.65gを得た。

$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 3.54-3.57 (m, 7H) 3.66-3.69 (m, 4H) 11.58 (s, 1H)

## 【0 4 7 9】

b) 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 3 0】



4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル11mg、2-メトキシフェニルボロン酸15mg、酢酸銅(II) 10mgを、無水テトラヒドロフラン0.5mlにけん濁し、ピリジン0.1mlを加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を、NHシリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、トリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.53mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

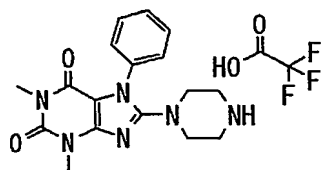
$\delta$ : 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.50-3.51 (m, 7H) 3.81 (s, 3H) 7.04-7.07 (m, 2H) 7.26-7.30 (m, 1H) 7.47 (dt,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 371( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0 4 8 0】

実施例 241. 7-(フェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 331】



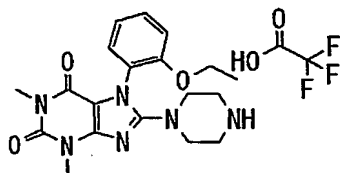
フェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0481】

実施例 242. 7-(2-エトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 332】



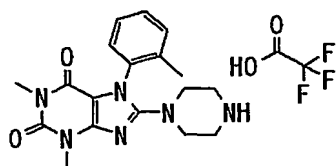
2-エトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0482】

実施例 243. 7-(2-メチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 333】



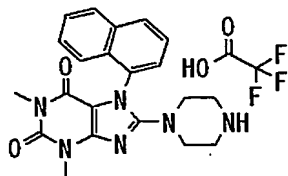
2-メチルフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0483】

実施例 244. 1,3-ジメチル-7-(ナフタレン-1-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

**【化334】**



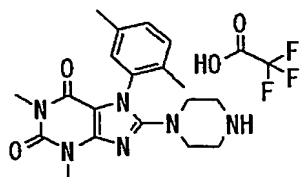
1-ナフタレンボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0484】

実施例 245. 7-(2,5-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

**【化335】**



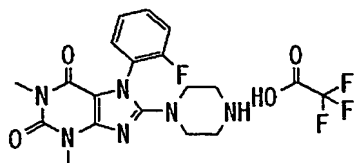
2,5-ジメチルフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0485】

実施例 246. 7-(2-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 3 6】



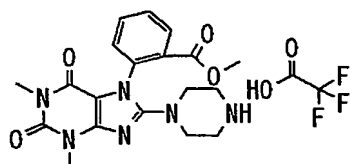
2-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 8 6】

実施例 247. 7-(2-メトキシカルボニルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 3 7】



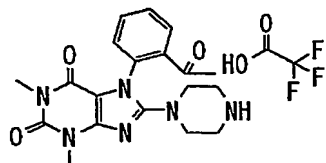
2-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 8 7】

実施例 248. 7-(2-アセチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 3 8】



2-アセチルフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

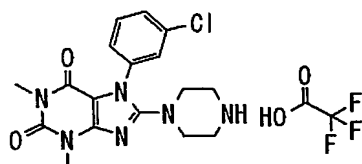


MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0488】

実施例 249. 7-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化339】



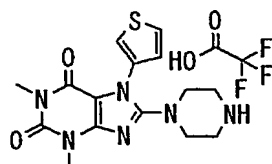
3-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0489】

実施例 250. 7-(3-チオフェン)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化340】



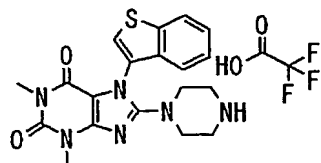
3-チオフェンボロン酸を用いて、実施例 240b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0490】

実施例 251. 7-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 4 1】



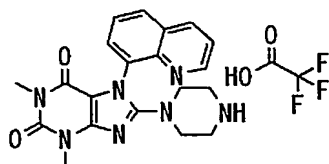
3-チアナフタレンボロン酸を用いて、実施例 2 4 0 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 9 1】

実施例 2 5 2. 1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(キノリン-8-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 4 2】



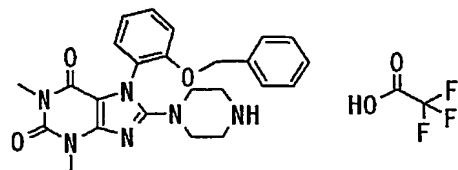
8-キノリンボロン酸を用いて、実施例 2 4 0 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 392 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 4 9 2】

実施例 2 5 3. 7-(2-ベンジルオキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 4 3】



(2-ベンジルオキシ)フェニルボロン酸を用いて実施例 2 4 0 と同様に処理し、4-[7-(2-ベンジルオキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒ

ドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。

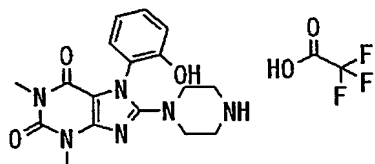
このものをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0493】

実施例 254. 7-(2-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化344】



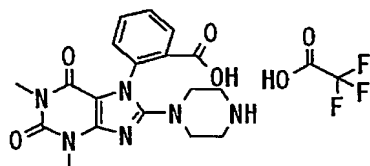
実施例 253 の 4-[7-(2-ベンジルオキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを 10% パラジウム炭素-水素/テトラヒドロフラン-メタノールで脱ベンジル化し、以後は同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0494】

実施例 255. 7-(2-カルボキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化345】



2-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて、実施例 247 と同様に処理し、4-[7-(2-メトキシカルボニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。このものを 1.63g をエタノール 20ml、テトラヒドロフラン 10ml に溶解し、5

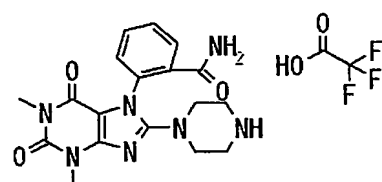
N-水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えた。室温にて終夜攪拌し、1N-塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-(2-カルボキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.43gを得た。このもの15mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物9.09mgを得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0495】

実施例 256. 2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

【化346】



4-[7-(2-カルボキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル15mgをテトラヒドロフラン1ml、に溶解し、トリエチルアミン7μl、クロロ炭酸エチル4μlを加えた。30%アンモニア水0.1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物7.09mgを得た。

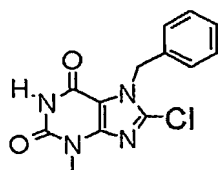
MS m/e (ESI) 384 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0496】

実施例 257. [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化 3 4 7】



8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン200mgと炭酸カリウム152mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、氷冷下、ベンジルブロミドを滴下した。反応混合物を自然昇温して室温で13時間攪拌した後、得られた白色懸濁液を酢酸エチルと水で希釈し、この懸濁液を濾取して標記化合物133mgを得た。

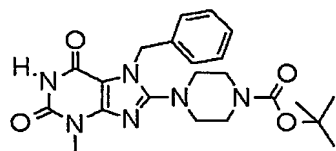
$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

$\delta$ : 3.32 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 7.25-7.39 (m, 5H) 11.37 (br s, 1H)

## 【0 4 9 7】

b) 4-(7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 3 4 8】



7-ベンジル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン130mgと1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル250mgを150℃にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた懸濁液を濾過して白色固形物を得た。この固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物190mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

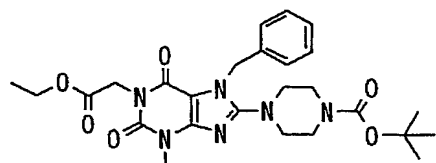
$\delta$ : 1.40 (s, 9H) 3.09 (s, 3H) 3.25-3.42 (m, 8H) 5.35 (s, 2H) 7.18-7.38 (m, 5H) 10.97 (br s, 1H)

## 【0 4 9 8】

c) 4-[7-(ベンジル)-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエ

ステル

【化 3 4 9】

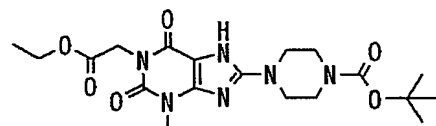


4-[7-(ベンジル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1カルボン酸第三ブチルエステル182mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、炭酸カリウム90mg、プロモ酢酸エチル0.06mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物を得た。

【0 4 9 9】

d) 4-[1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 3 5 0】

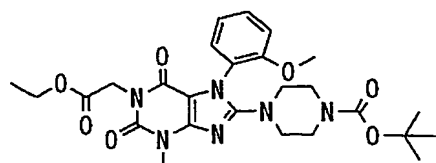


4-[7-ベンジル-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを酢酸に溶解し、水酸化パラジウム約10mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物111mgを得た。

【0 5 0 0】

e) 4-[7-(2-メトキシフェニル)-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化351】

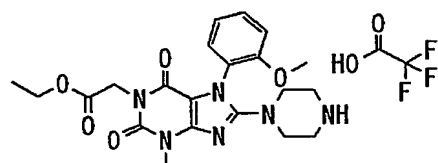


4-[1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル、2-メトキシフェニルボロン酸60mg、酢酸銅(II) 200mgを無水テトラヒドロフラン5mlに溶解し、ピリジン0.2mlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を、NHシリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル1:1溶出分画より、標記化合物18mgを得た。

## 【0501】

f) [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化352】



4-[7-(2-メトキシフェニル)-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.92mgを得た。

MS m/e (ESI) 443 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

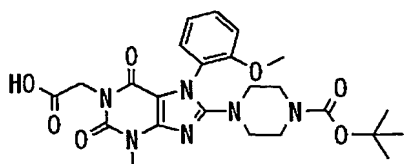
## 【0502】

実施例 258. [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-メトキシフェニル)-1-(カルボキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化353】

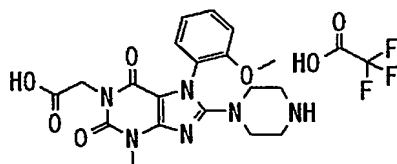


4-[7-(2-メトキシフェニル)-1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル9mgをエタノール1mlに溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液0.1mlを加えた。室温にて5時間放置し、1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物3mgを得た。

【0503】

b) [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化354】



4-[7-(2-メトキシフェニル)-1-(カルボキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル3mgをトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.14mgを得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

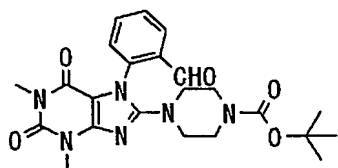


## 【0504】

実施例 259. 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化355】



4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル226mg、2-ホルミルフェニルボロン酸200mg、酢酸銅(II) 200mgを、無水テトラヒドロフラン5mlにけん濁し、ピリジン0.2mlを加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を、シリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル1:1溶出分画より、標記化合物51mgを得た。

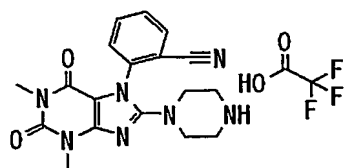
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.42 (s, 9H) 3.10-3.14 (m, 4H) 3.25-3.34 (m, 7H) 3.60 (s, 3H) 7.53 (dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 8.02-8.04 (m, 1H) 9.86 (s, 1H)

## 【0505】

b) 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化356】



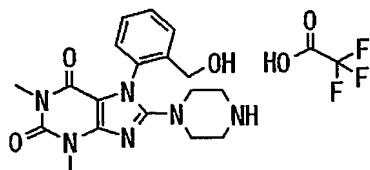
4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル13mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩10mgをエタノール1ml、水0.2mlに溶解し、酢酸カリウム約10mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-[2-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。このものを、ジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリエチルアミン約0.05ml、メタンсульフォニルクロリド0.05mlを加え、室温にて0.5時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.14mgを得た。

MS m/e (ESI) 366 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0506】

実施例 260. 7-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

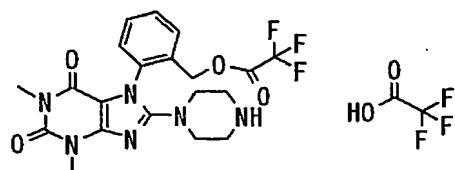
【化357】



【0507】

実施例 261. 7-(2-トリフルオロアセトキシメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化358】

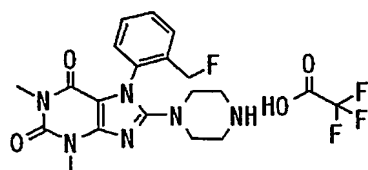


4-[7-(2-ホルミル-フェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル27mgを、無水テトラヒドロフラン0.5ml、エタノール0.5mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム20mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル28mgを得た。このものを8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩1.60mg [MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]、7-(2-トリフルオロアセトキシメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩0.46mg [MS m/e (ESI) 467(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]を得た。

# 【0508】

実施例 262. 7-(2-フルオロメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

# 【化359】



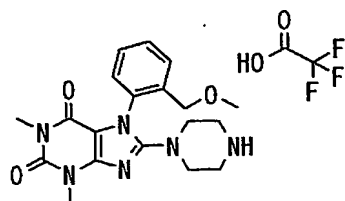
4-[7-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをジクロロメタン1mlに溶解し、トリスジエチルアミノスルファートリフルオリド0.01mlを加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1.28mgを得た。

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0509】

実施例 263. 7-(2-メトキシメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化360】



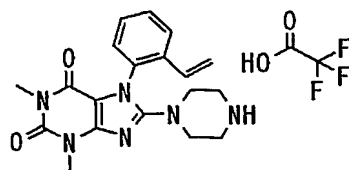
4-[7-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、よう化メチル0.1ml、水素化ナトリウム10mgを加え室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.11mgを得た。

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0510】

実施例 264. 7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化361】



カリウム第三ブトキシド9mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、メチルトリフェニルフォスフォニウムブロミド31mgを加え、室温にて30分攪拌した。4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mgのテトラヒドロフラ

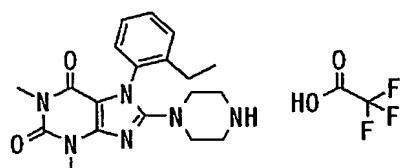
ン1ml溶解液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル40mg得た。このもの12mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.38mgを得た。

MS m/e (ESI) 367(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0511】

実施例 265. 7-(2-エチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化362】



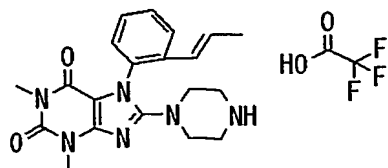
4-[7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル28mgをテトラヒドロフラン0.5ml、エタノール1mlに溶解し10%パラジウム炭素10mgを加え、水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物9.54mgを得た。

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0512】

実施例 266. 7-[2-(1-プロペニル)フェニル]-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 6 3】



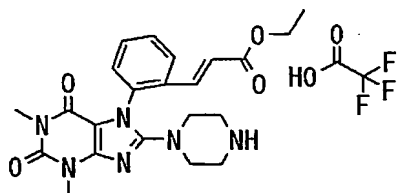
エチルトリフェニルフォスフォニウムブロミドを用いて、実施例 264 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 381 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0 5 1 3】

実施例 267. 3-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)-フェニル]アクリル酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 6 4】



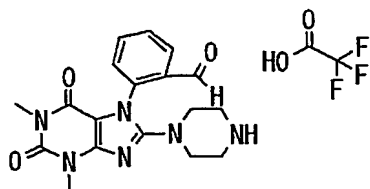
トリエチルフォスフォノアセテートを用いて、実施例 264 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 439 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0 5 1 4】

実施例 268. 7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

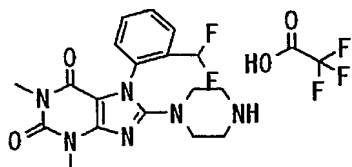
## 【化 3 6 5】



## 【0 5 1 5】

実施例 269. 7-(2-ジフルオロメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 366】



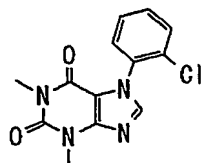
4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをジクロロメタン1mlに溶解し、トリスジエチルアミノスルファートリフルオリド0.1mlを加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩4.56mg [MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]、7-(2-ジフルオロメチルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩0.32mg [MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]を得た。

【0516】

実施例 270. 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化 367】



テオフィリン510mg、2-クロロフェニルボロン酸1g、酢酸銅(II) 220mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlにけん濁し、ピリジン1mlを加え、室温にて終夜攪拌し

た。反応液を酢酸エチルにて希釈し、30%アンモニア水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、残渣をエーテルでトリチュレーションし、標記化合物147mgを得た。

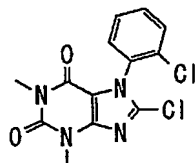
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 3.72 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.57-7.60 (m, 1H) 7.68 (s, 1H)

【0517】

b) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化368】

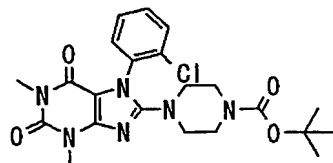


7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン138mg、N-クロロスクシイミド78mgを、N,N-ジメチルホルムアミド1mlにけん濁し、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物151mgを得た。

【0518】

c) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化369】



8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン142mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル500mgを混合し150°Cで、4



時間攪拌した後、酢酸エチル、にて希釈し、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル2:3溶出分画より、標記化合物143mgを得た。

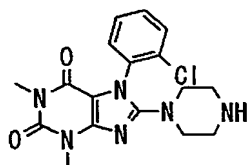
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.43 (s, 9H) 3.21-3.23 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.31-3.35 (m, 4H) 3.58 (s, 3H) 7.42-7.51 (m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)

【0519】

d) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化370】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル102mgをトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣をNH-シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール 9:1 溶出分画より、標記化合物109mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

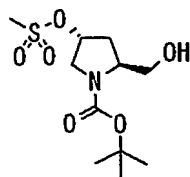
$\delta$ : 2.77 (dt,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ , 4H) 3.24 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H) 3.30 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.55-7.56 (m, 1H)

【0520】

実施例 271. 7-(2-クロロフェニル)-8-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-(ヒドロキシメチル)-4-(メタンсульフォニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 3 7 1】

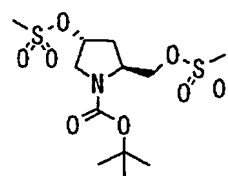


4-(メタンсульフォニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-第三ブチルエステル 2-メチルエステル1.972gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、水素化ホウ素リチウム300mgを加え、室温にて終夜攪拌した。水素化ホウ素リチウム1000mgを更に加えて室温にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物1.715gを得た。

## 【0 5 2 1】

b) 2-(メタンсульフォニルオキシメチル)-4-(メタンсульフォニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 3 7 2】

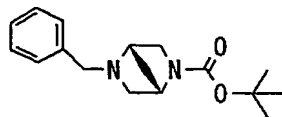


2-(ヒドロキシメチル)-4-(メタンсульフォニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.715gをピロリジン20mlに溶解し、メタンсульフォニルクロリド0.6mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物2gを得た。

## 【0 5 2 2】

c) 5-ベンジル-2,5-(ジアザ-ビジクロ[2.2.1]ヘプタン)-2-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 3 7 3】



2-(メタンスルフォニルオキシメチル)-4-(メタンスルフォニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.88gをベンジルアミン10mlに溶解し、60°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:2 溶出分画より、標記化合物1.221gを得た。

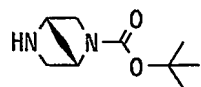
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.46 (s, 9H) 1.60-1.74 (m, 1H) 1.86 (brt,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 2.54, 2.73 (each d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H) 2.85-2.93 (m, 1H) 3.11-3.19 (m, 1H) 3.45 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50, 3.63 (each d,  $J=10.0$  and  $10.4\text{Hz}$ , 1H) 3.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 4.24, 4.38 (each s, 1H) 7.22-7.35 (m, 5H)

## 【0 5 2 3】

d) 2,5-(ジアザ-ビジクロ[2.2.1]ヘプタン)-2-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 3 7 4】

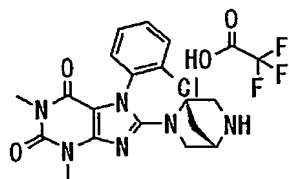


5-ベンジル-2,5-(ジアザ-ビジクロ[2.2.1]ヘプタン)-2-カルボン酸第三ブチルエステル1.221gをエタノール50mlに溶解し、10%パラジウム炭素1gを加えて、水素雰囲気下、室温にて3日間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮、標記化合物820mgを得た。

## 【0 5 2 4】

e) 7-(2-クロロ-フェニル)-8-(2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 7 5】



2,5-(ジアザビジクロ[2.2.1]ヘプタン)-2-カルボン酸第三ブチルエステル50mg、8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン10mgを混合し、150°Cで3時間攪拌した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物5.10mgを得た。

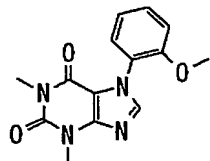
MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 5 2 5】

実施例 2 7 2. 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化 3 7 6】



2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 2 7 0 a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

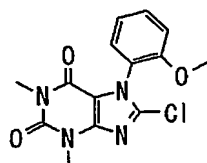
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.37 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 7.05-7.09 (m, 2H) 7.35 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 7.46 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.68 (s, 1H)

## 【0 5 2 6】

b) 8-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化 377】

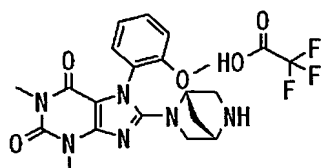


7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 270b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

## 【0527】

c) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 378】



8-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 271e)と同様に処理し、標記化合物を得た。

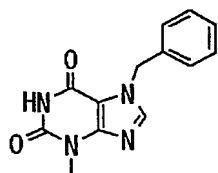
MS m/e (ESI) 383(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0528】

実施例 273. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化 379】



3-メチルキサンチン2.882gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、炭酸カリウム3g、ベンジルブロミド2.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸

エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物3.18gを得た。

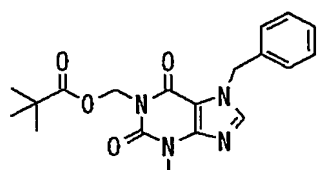
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )

$\delta$ : 3.32 (s, 3H) 5.42 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 11.13 (s, 1H)

【0529】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化380】



7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.18gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、炭酸カリウム2.6g、クロロメチルピバレート2.15mlを加え、40°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル1:3溶出分画より、標記化合物4.26gを得た。

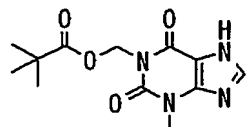
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 3.58 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.04 (s, 2H) 7.32-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

【0530】

c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化381】



2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル4.26gを酢酸100mlに溶解し、10%パラジウム炭素1.5gを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物2.98gを得た。

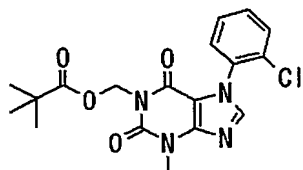
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 3.66 (s, 3H) 6.12 (s, 2H) 7.86 (s, 1H)

【0531】

d) 2,2-ジメチル-プロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

【化382】

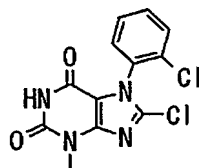


2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例270a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0532】

e) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化383】



2,2-ジメチル-プロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル144mgをメタノール2ml、テトラヒドロフラン1mlに溶解し、水素化ナトリウム20mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫

酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルにてトリチュレーションし、7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 72mgを得た。このものをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、N-クロロスクシンイミド35mgを加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物58mgを得た。

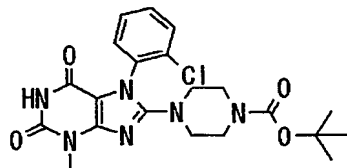
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 3.59 (s, 3H) 7.42 (dd,  $J=1.6$ , 7.6Hz, 1H) 7.47 (dt,  $J=1.6$ , 9.2Hz, 1H) 7.54 (dt,  $J=1.6$ , 7.2Hz, 1H) 7.61 (dt,  $J=1.6$ , 7.6Hz, 1H) 7.93 (br, 1H)

【0533】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化384】



8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン58mg、1-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン150mgを混合し、150°Cにて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物44mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

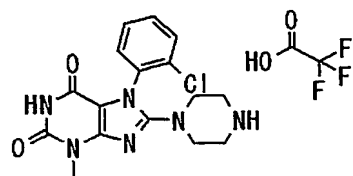
$\delta$ : 1.41 (s, 9H) 3.17-3.24 (m, 4H) 3.25-3.41 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.41-7.51 (m, 3H) 7.55 (dd,  $J=2.0$ , 7.6Hz, 1H) 7.66 (br, 1H)

【0534】

g) 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩



## 【化 3 8 5】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.86mgを得た。

MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

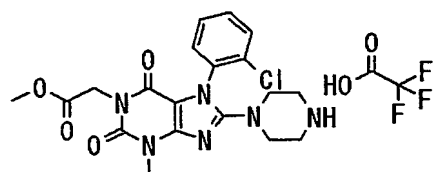
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.76 -2.79 (m, 4H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.40-7.43 (m, 2H)  
7.48-7.53 (m, 2H)

## 【0 5 3 5】

実施例 2 7 4. 「7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 8 6】



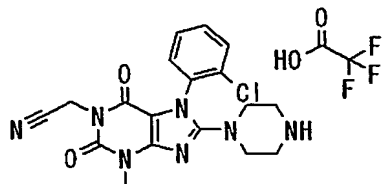
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル18mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、プロモ酢酸メチル0.1ml、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物8.79mgを得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0536】

実施例 275. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

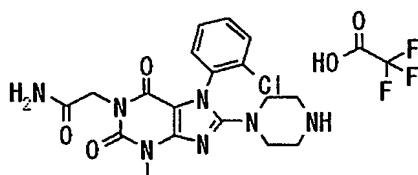
【化387】



【0537】

実施例 276. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化388】



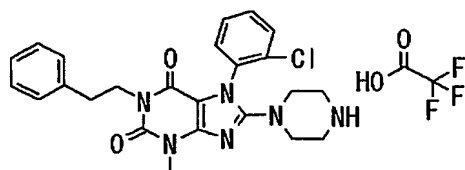
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル18mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、ブromoアセトニトリル0.1ml、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル1mlに溶解し、トリメチルシリルイオジド0.05mlを加えた。室温にて1時間攪拌し、メタノールを加えた。反応液を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩7.43mg [MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]、[7-(2

-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 3.71mg [MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を得た。

## 【0538】

実施例 277. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化389】



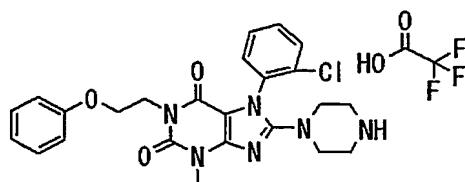
2-フェネチルブロミドを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 465 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0539】

実施例 278. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化390】



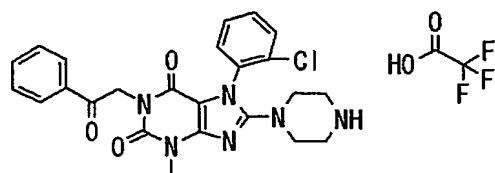
2-フェノキシエチルブロミドを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 481 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0540】

実施例 279. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 9 1】



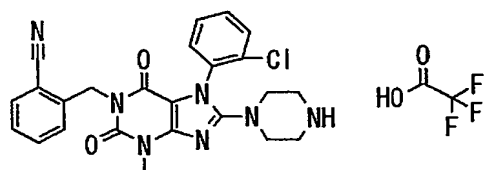
フェナシルブロミドを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 479 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 5 4 1】

実施例 280. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-シアノベンジル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 9 2】



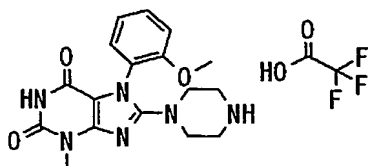
2-シアノベンジルブロミドを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 5 4 2】

実施例 281. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 9 3】



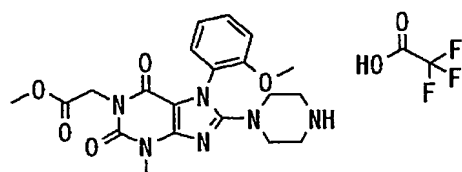
2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 273 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0543】

実施例 282. 「7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化394】



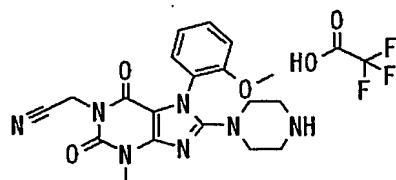
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 429 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0544】

実施例 283. 「7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩

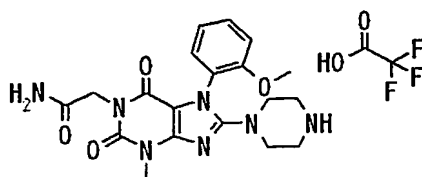
【化395】



【0545】

実施例 284. 「7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 9 6】

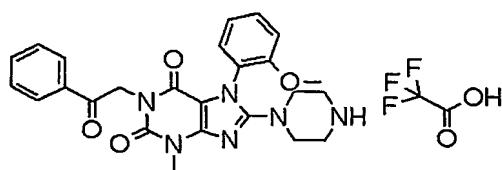


4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 275、276 と同様に処理し、[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]、[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]を得た。

## 【0 5 4 6】

実施例 285. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 3 9 7】



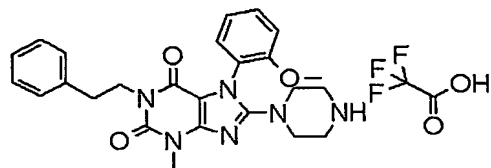
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例 274 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 475 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 5 4 7】

実施例 286. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化398】



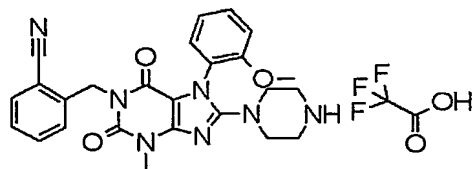
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例274と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 461(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0548】

実施例287. 2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル  
トリフルオロ酢酸塩

## 【化399】



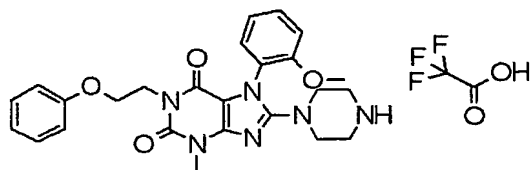
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと  $\alpha$ -ブロモ-o-トルニトリルを用いて、実施例274と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 472(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0549】

実施例288. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化400】



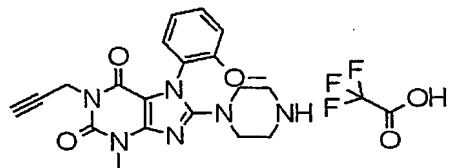
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと2-フェノキシエチルブロミドを用いて、実施例274と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 477 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0550】

実施例289. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(プロパ-2-イニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化401】



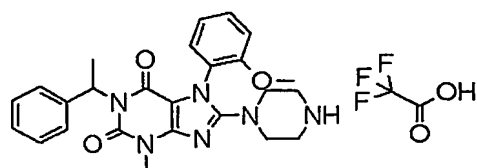
4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルとプロパルギルブロミドを用いて、実施例274と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 395 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0551】

実施例290. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(1-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化402】





4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと(1-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例274と同様に処理し、標記化合物を得た。

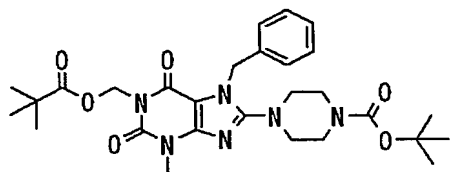
MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 5 5 2】

実施例 291. 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

【化 4 0 3】

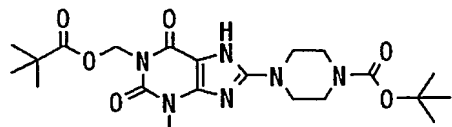


2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 273 e), f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

【0 5 5 3】

b) 4-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

【化 4 0 4】



4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル2.227gを酢酸100mlに溶解し、10%パラジウム炭素1gを加え、

水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物1.89gを得た。

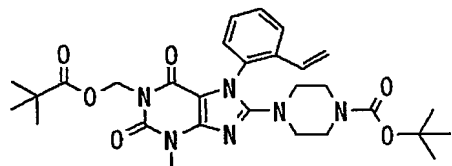
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.09 (s, 9H) 1.41 (s, 9H) 3.36 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 4H) 3.45-3.50 (m, 4H) 5.82 (s, 2H)

【0554】

c) 4-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニル-1-フェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化405】



4-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステルを用いて実施例259、実施例264と同様に処理し、標記化合物を得た。

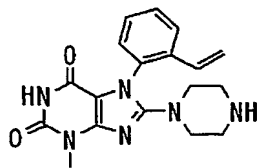
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.15 (s, 9H) 1.58 (s, 9H) 3.18 (br, 4H) 3.30 (br, 4H) 3.58 (s, 3H) 5.32 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H) 5.75 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H) 6.39 (dd,  $J=10.8, 17.2\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (dt,  $J=1.6, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

【0555】

d) 3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

## 【化406】



4-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニル-1-フェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル187mgをメタノール3mlに溶解し、水素化ナトリウム14mgを加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン 酢酸エチル 3:2溶出分画より、4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル108mgを得た。このものをトリフルオロ酢酸2mlに溶解し、濃縮した。残渣をNH-シリカゲルにて精製し、酢酸エチル メタノール15:1溶出分画より、標記化合物84mgを得た。

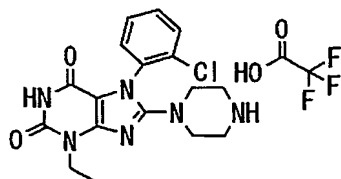
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.73 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H) 3.19 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H) 3.54 (s, 3H) 5.32 (dd,  $J=1.2, 10.8\text{Hz}$ , 1H) 5.74 (d,  $J=0.8, 17.6\text{Hz}$ , 1H) 6.41 (dd,  $J=10.8, 17.2\text{Hz}$ , 1H) 7.33 (dd,  $J=1.2, 6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 【0556】

実施例 292. 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

## 【化407】



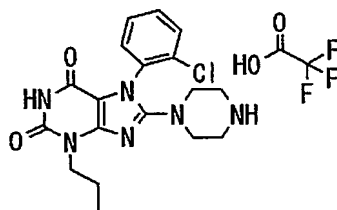
4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.3mlに溶解し、ヨードエタン0.05ml、炭酸カリウム20mgを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.49mgを得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0557】

実施例 293. 7-(2-クロロフェニル)-3-プロピル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化408】



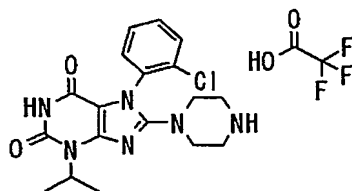
ヨードプロパンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0558】

実施例 294. 7-(2-クロロフェニル)-3-イソプロピル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化409】



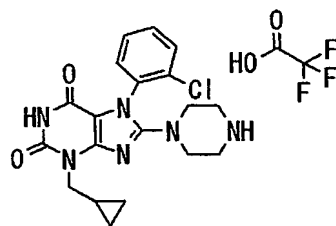
2-ヨードプロパンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0559】

実施例 295. 7-(2-クロロフェニル)-3-シクロプロピルメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化410】



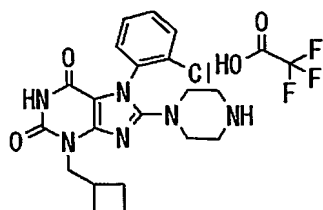
ブロモメチルシクロプロパンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0560】

実施例 296. 7-(2-クロロフェニル)-3-シクロブチルメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化411】

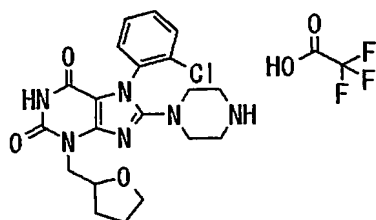


ブロモメチルシクロブタンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0561】

実施例 297. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-テトラヒドロフラン-1-イル)メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

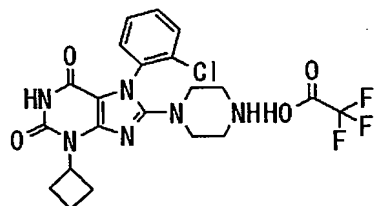
【化412】

2-ブロモメチルテトラヒドロフランを用いて実施例292と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 431 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0562】

実施例298. 7-(2-クロロフェニル)-3-シクロブチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

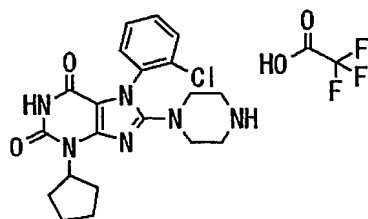
【化413】

シクロブチルブロミドを用いて実施例292と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0563】

実施例299. 7-(2-クロロフェニル)-3-シクロペンチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化414】

シクロペンチルブロミドを用いて実施例292と同様に処理し、標記化合物を

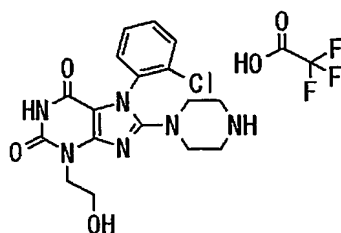
得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0564】

実施例 300. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 415】



2-ブロモエタノールを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

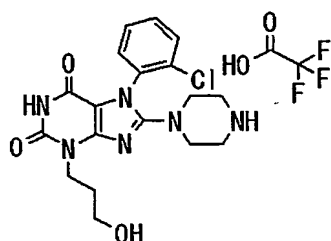
。

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0565】

実施例 301. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 416】

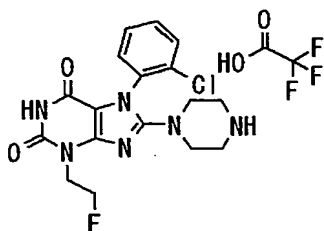


3-ブロモプロパノールを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0566】

実施例 302. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

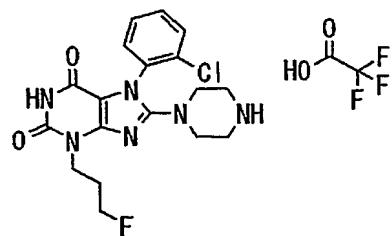
【化 4 1 7】

2-ブロモフルオロエタンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 6 7 】

実施例 303. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-フルオロプロピル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 1 8】

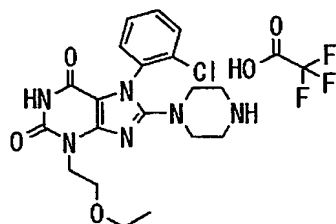
3-ヨードフルオロプロパロンを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 6 8 】

実施例 304. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩



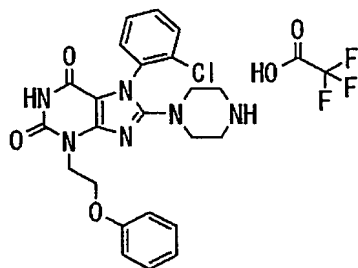
【化 4 1 9】

2-エトキシエチルブロミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 6 9 】

実施例 305. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

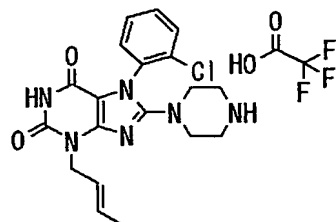
【化 4 2 0】

2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 7 0 】

実施例 306. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-ブテニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

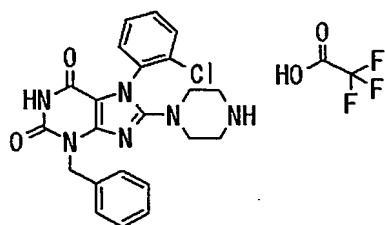
【化 4 2 1】

クロチルブロミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 7 1 】

実施例 307. 7-(2-クロロフェニル)-3-ベンジル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

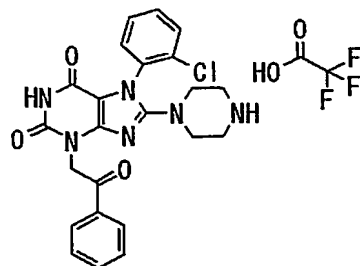
【化 4 2 2】

ベンジルブロミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 7 2 】

実施例 308. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 2 3】

フェナシルブロミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

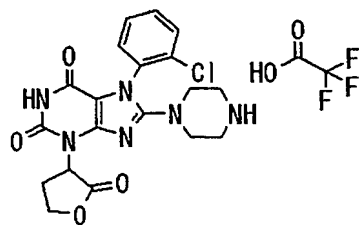
。

MS m/e (ESI) 465 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0573】

実施例 309. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

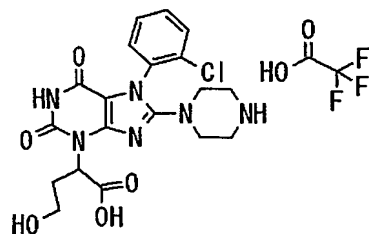
【化 424】



【0574】

実施例 310. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッド トリフルオロ酢酸塩

【化 425】



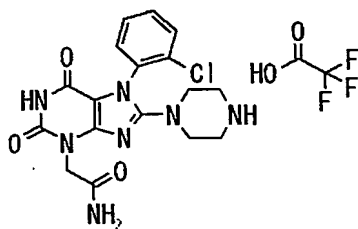
$\alpha$ -ブromo- $\gamma$ -ブチロラクトンを用いて実施例 292 と同様に処理し、7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 431 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)]、2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッド トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 449 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を得た。

【0575】

実施例 311. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ

ル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化 4 2 6】



2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )

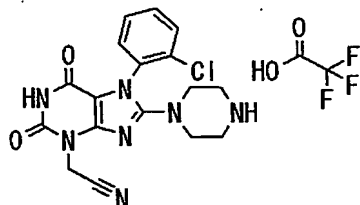
$\delta$ : 2.97-3.04 (m, 4H) 3.22-3.34 (m, 4H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (brs, 1H) 7.49-7.59 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【 0 5 7 6 】

実施例 312. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 4 2 7】

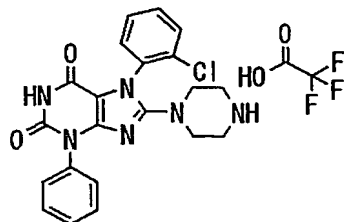


2-ブロモアセトニトリルを用いて実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【 0 5 7 7 】

実施例 313. 7-(2-クロロフェニル)-3-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

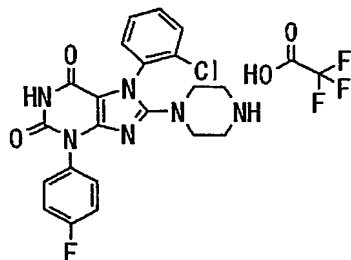
【化 4 2 8】

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.3mlに溶解し、フェニルボロン酸15mg、酢酸銅(II) 10mg、ピリジン0.05mlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムを通してろ過した。ろ液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物1.39mgを得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 7 8 】

実施例 3 1 4. 7-(2-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 2 9】

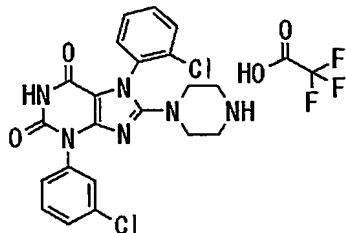
4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 441 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0579】

実施例 315. 7-(2-クロロフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化430】



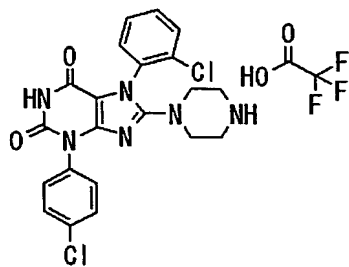
3-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 313 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 457 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0580】

実施例 316. 7-(2-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化431】

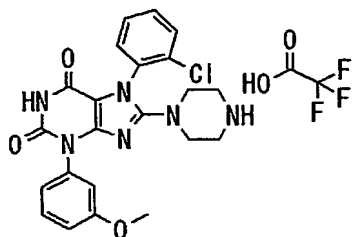


4-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 313 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 457 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0581】

実施例 317. 7-(2-クロロフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

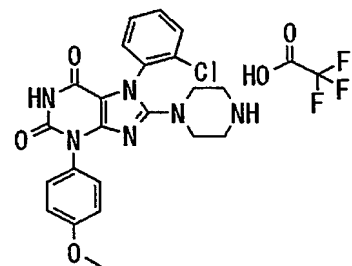
【化 4 3 2】

3-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 2】

実施例 3 1 8. 7-(2-クロロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

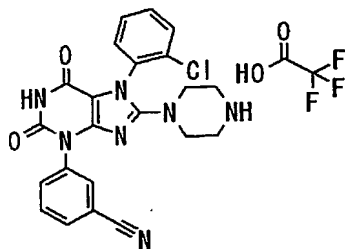
【化 4 3 3】

4-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 453 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 3】

実施例 3 1 9. 7-(2-クロロフェニル)-3-(3-シアノフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

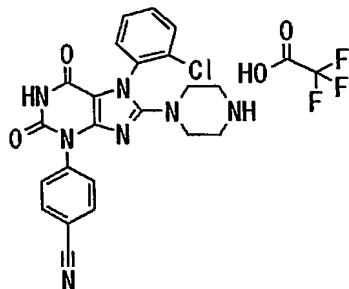
【化 4 3 4】

3-シアノフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 4 】

実施例 3 2 0. 7-(2-クロロフェニル)-3-(4-シアノフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 3 5】

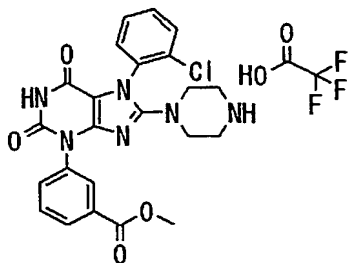
4-シアノフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 5 】

実施例 3 2 1. 7-(2-クロロフェニル)-3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩



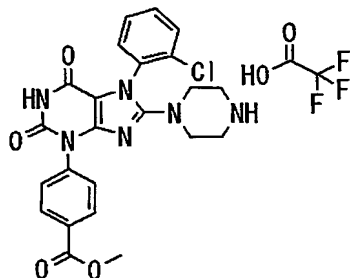
【化 4 3 6】

3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 481 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 6 】

実施例 3 2 2. 7-(2-クロロフェニル)-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

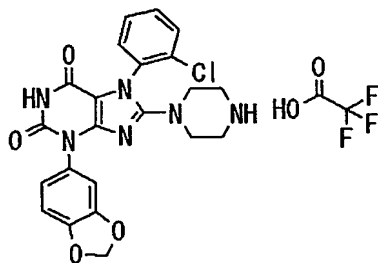
【化 4 3 7】

4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 481 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【 0 5 8 7 】

実施例 3 2 3. 7-(2-クロロフェニル)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 3 8】

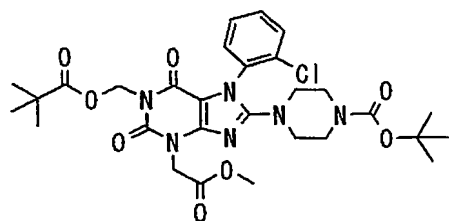
ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸を用いて、実施例 3 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 467 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 5 8 8】

実施例 3 2 4. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化 4 3 9】【0 5 8 9】

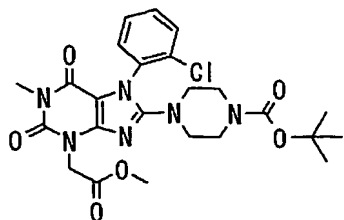
4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル107mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、プロモ酢酸メチル0.025ml、炭酸カリウム50mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮し標記化合物139mgを得た。

【0 5 9 0】

b) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオ

キソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化440】

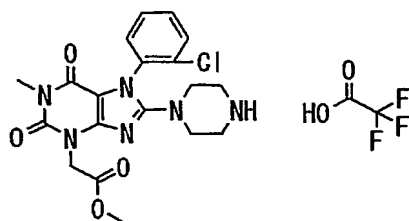


4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル139mgをテトラヒドロフラン1ml、メタノール1mlに溶解し、水素化ナトリウム10mgを加え、室温にて1時間攪拌した。1N-塩酸を加えて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル100mgを得た。このものをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、炭酸カリウム20mg、ヨウ化メチル0.02mlを加え、室温にて3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、標記化合物108mgを得た。

【0591】

c) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化441】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチ

ルエステル26mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物8.09mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.25 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.80 (s, 3H) 4.86 (s, 2H) 7.51-7.60 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 2H)

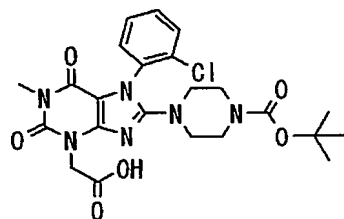
MS m/e (ESI) 433 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0592】

実施例 325. 「7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化442】

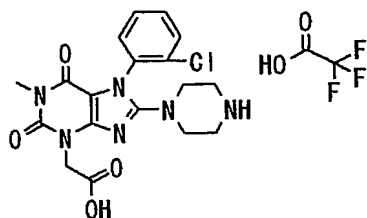


4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル87mgをメタノール2mlに溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液0.2mlを加え、室温にて2時間攪拌した。1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、標記化合物を得た。

【0593】

b) 「7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 4 3】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル26mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物10.73mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )

$\delta$ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.46-3.49 (m, 4H) 4.80 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.63-7.68 (m, 2H)

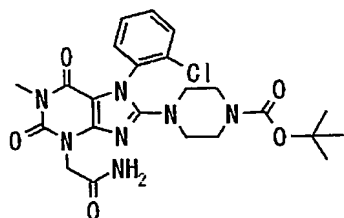
MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0 5 9 4】

実施例 3 2 6. 「7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 4 4 4】



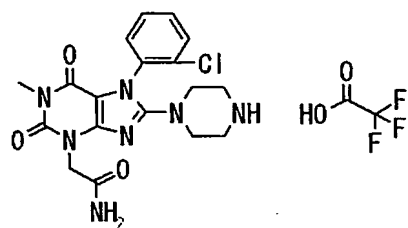
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル53mgをテトラヒドロフラン1mlに溶解し、トリエチルアミン0.03ml、クロロ炭酸エチル0.015mlを加えた。室温にて15分攪拌し、30%アンモニウム水溶液0.1mlを加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し標記化合物53mgを得た。

【0595】

[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化445】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル53mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物23.31mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO)

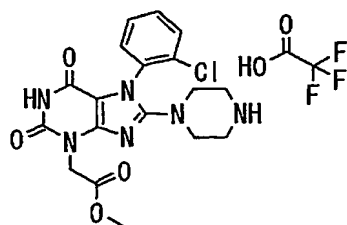
$\delta$ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 4.76 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.62-7.68 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0596】

実施例 327. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化446】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステ

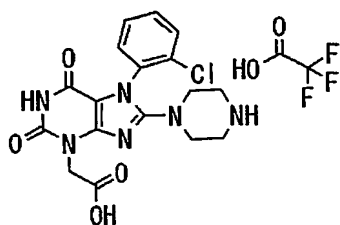
ルを用いて、実施例 324c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0597】

実施例 328. 「7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化447】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 325a), b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

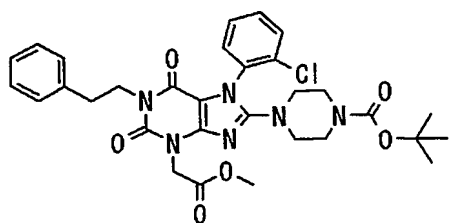
MS m/e (ESI) 405(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0598】

実施例 329. 「7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化448】



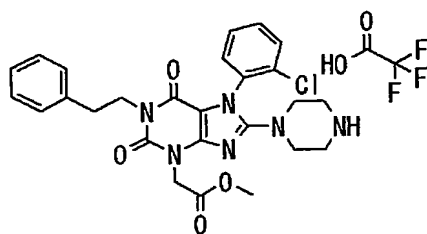
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル4.9mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、炭酸カリウム20mg、2-フェネチル

ブロミド0.03mlを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し標記化合物52mgを得た。

## 【0599】

b) [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化449】



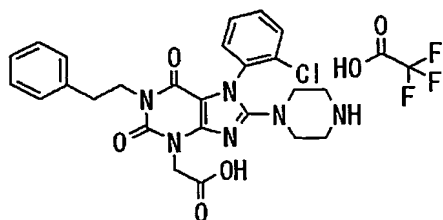
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例324c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 523(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0600】

実施例330. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

## 【化450】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例325a), b)と同様に処理し、標記化合物を得た。

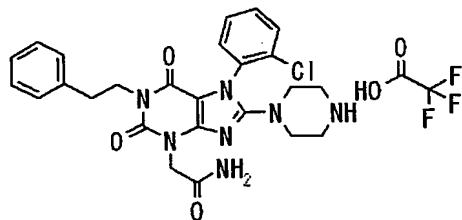
MS m/e (ESI) 509(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



## 【0601】

実施例 331. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化 451】



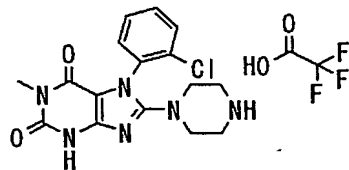
4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 326a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 508 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0602】

実施例 332. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 452】



4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 326b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)

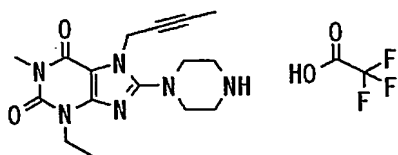
δ: 2.95-3.03 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 7.49-7.62 (m, 2H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0603】

実施例 333. 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 453】



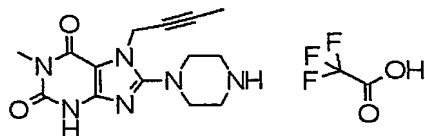
4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0604】

実施例 334. 7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 454】



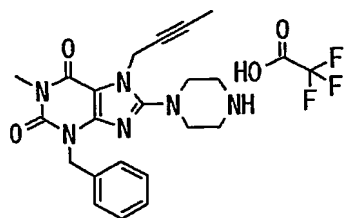
4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 292 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 303 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0605】

実施例 335. 7-(2-ブチニル)-3-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 455】



ベンジルブロミドを用いて実施例 333 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

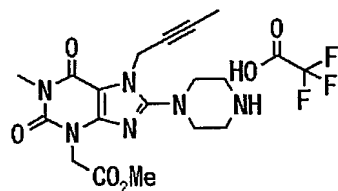
$\delta$ : 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.03–3.06 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 3.38–3.41 (m, 4H) 4.84 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.21 (s, 2H) 7.26–7.30 (m, 3H) 7.52–7.54 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0606】

実施例 336. 7-(2-ブチニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 456】



ブロモ酢酸メチルを用いて実施例 333 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

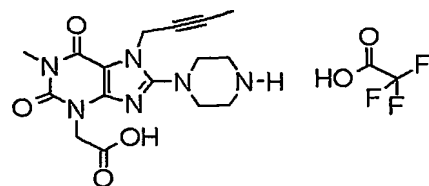
$\delta$ : 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.00–3.03 (m, 4H) 3.34–3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.78 (s, 2H) 4.84 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0607】

実施例 337. [7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【化 457】



4-[7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエ

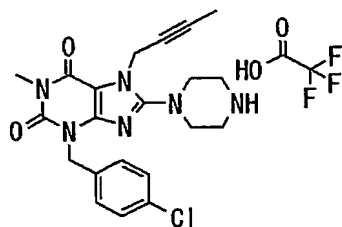
ステル13mgをエタノール1.0mlおよび2N水酸化ナトリウム水溶液0.2mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、2N塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物4.0 mgを得た。

MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0608】

実施例338. 7-(2-ブチニル)-3-(4-クロロベンジル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化458】



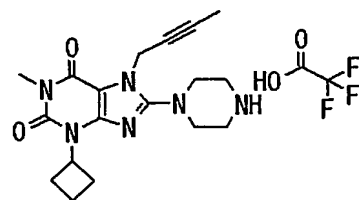
4-クロロベンジルブロミドを用いて実施例333と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0609】

実施例339. 7-(2-ブチニル)-3-シクロブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化459】



4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル8mgをN,N-ジメチルホルム

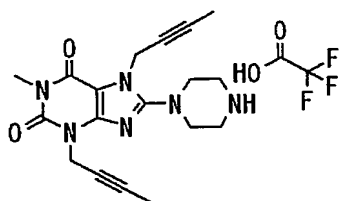
アミド0.4mlに溶解し、炭酸カリウム10mg、シクロブチルブロミド0.01mlを加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物3.72mgを得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0610】

実施例 340. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化460】



1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

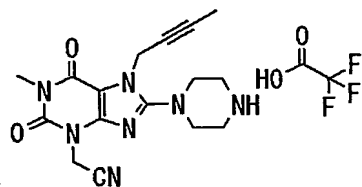
。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0611】

実施例 341. 7-(2-ブチニル)-3-シアノメチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化461】



プロモアセトニトリルを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

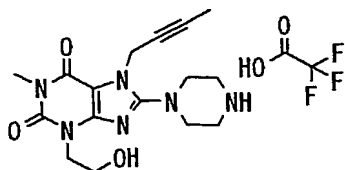
MS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0612】

実施例 342. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジ

ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 6 2】



2-ヨードエタノールを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

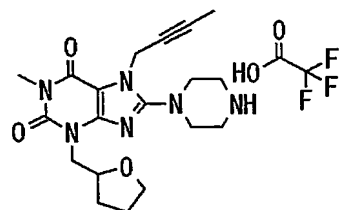
。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 6 1 3】

実施例 3 4 3. 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 6 3】



【0 6 1 4】

2-ブロモメチルテトラヒドロフランを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

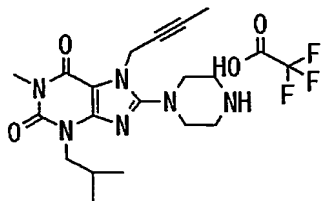
δ: 1.70-1.77 (m, 1H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.88-1.93 (m, 1H) 1.97-2.06 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.77 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.92-3.97 (m, 2H) 4.19 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 4.45-4.50 (m, 1H) 4.83 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 6 1 5】

実施例 3 4 4. 7-(2-ブチニル)-3-(2-メチルプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 6 4】



イソブチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

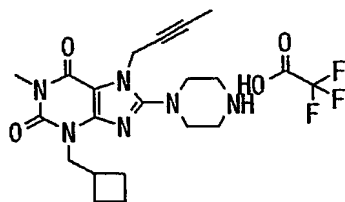
。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 1 6】

実施例 345. 7-(2-ブチニル)-3-シクロブチルメチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 6 5】



シクロブチルメチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

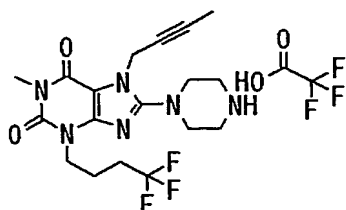
δ: 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.85-1.91 (m, 1H) 1.98-2.05 (m, 2H) 2.81-2.87 (m, 1H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.36-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.09 (d, J=7.2Hz, 1H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 1 7】

実施例 346. 7-(2-ブチニル)-3-(3-トリフルオロメチルプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 6 6】



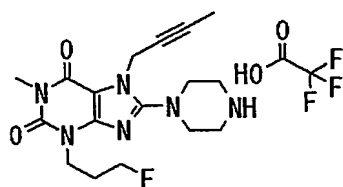
3-トリフルオロメチルプロピルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 1 8】

実施例 3 4 7. 7-(2-ブチニル)-3-(3-フルオロプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 6 7】



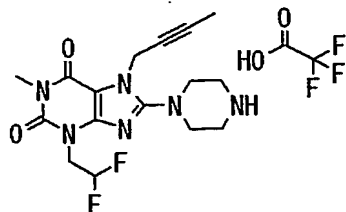
3-フルオロ-1-ブロモプロパンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 363 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 1 9】

実施例 3 4 8. 7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 6 8】



2,2-ジフルオロエチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

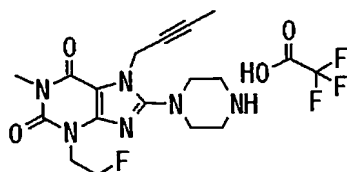


MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0620】

実施例 349. 7-(2-ブチニル)-3-(2-フルオロエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化469】



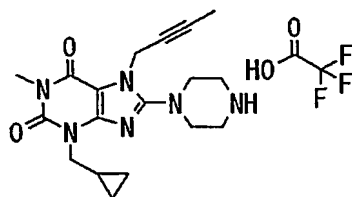
1-ヨード-2-フルオロエタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0621】

実施例 350. 7-(2-ブチニル)-3-シクロプロピルメチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化470】



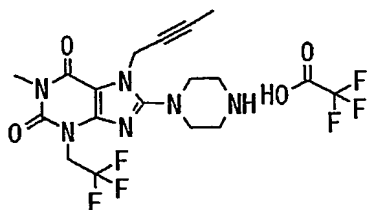
ブロモメチルシクロプロパンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0622】

実施例 351. 7-(2-ブチニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 7 1】



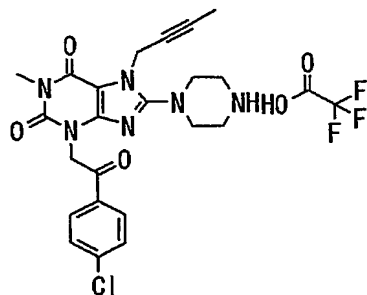
1-ヨード-2,2,2-トリフルオロエタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 2 3】

実施例 352. 7-(2-ブチニル)-3-[(2-オキソ-(4-クロロフェニル)エチル)]-1-  
メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ  
酢酸塩

## 【化 4 7 2】



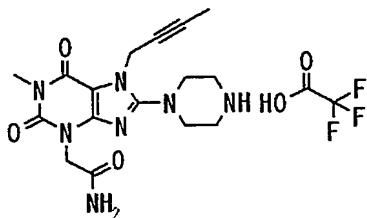
4-クロロフェナシルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 2 4】

実施例 353. 7-(2-ブチニル)-3-アセトアミド-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 7 3】



2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

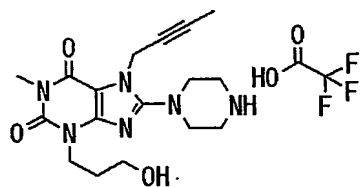
$\delta$ : 1.68 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.15–3.19 (m, 4H) 3.23 (s, 3H) 3.46–3.51 (m, 4H) 4.55 (s, 2H) 4.71 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.00 (br, 1H) 6.91 (br, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 360 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0 6 2 5】

実施例 354. 7-(2-ブチニル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 7 4】



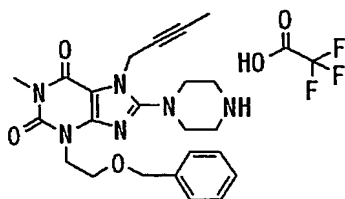
3-ヨードプロパノールを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## 【0 6 2 6】

実施例 355. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ベンジルオキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 475】



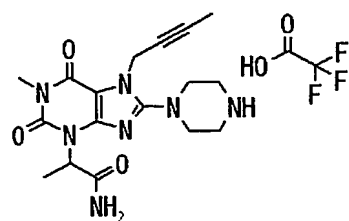
2-ベンジルオキシエチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0627】

実施例 356. 7-(2-ブチニル)-3-(2-プロピオナミド)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 476】



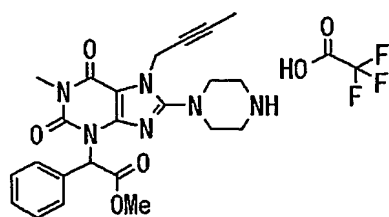
2-ブロモプロピオナミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0628】

実施例 357. 7-(2-ブチニル)-3-(1-メトキシカルボニル-1-フェニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 477】



2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルを用いて実施例 339 と同様に処理し、

標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

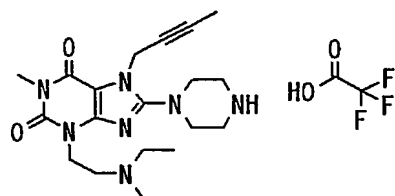
$\delta$ : 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.36-3.38 (m, 4H) 3.37 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.82 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.50 (s, 1H) 7.30-7.32 (m, 3H) 7.65-7.67 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0629】

実施例 358. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ジエチルアミノ)エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化478】



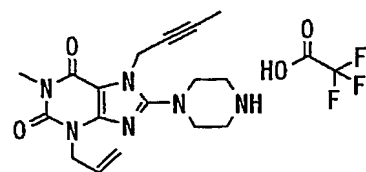
(2-ジエチルアミノ)エチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0630】

実施例 359. 7-(2-ブチニル)-3-アリル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化479】



アリルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

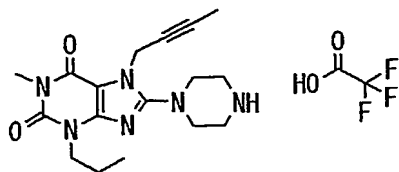
MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0631】

実施例 360. 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-

3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 480】



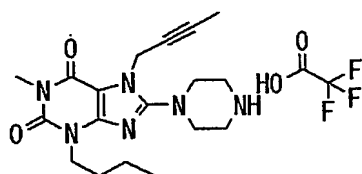
ヨードプロパンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0632】

実施例 361. 7-(2-ブチニル)-3-ブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 481】



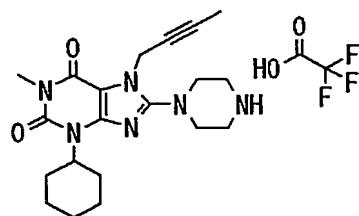
ヨードブタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0633】

実施例 362. 7-(2-ブチニル)-3-シクロヘキシル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 482】



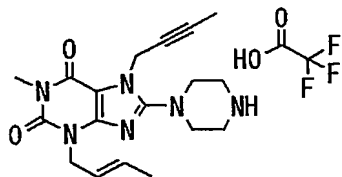
ヨードシクロヘキサンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0634】

実施例 363. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ブテニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化483】



1-ヨード-2-ブテンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

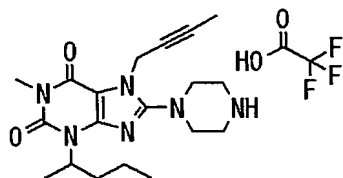
。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0635】

実施例 364. 7-(2-ブチニル)-3-(2-メチル)ブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化484】



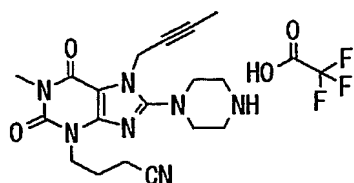
2-ヨードペンタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0636】

実施例 365. 7-(2-ブチニル)-3-(3-シアノプロピル)ブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化485】



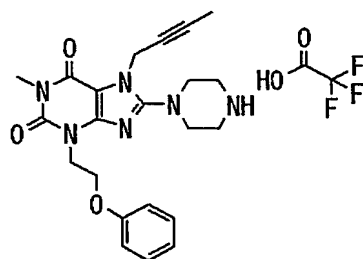
4-ブロモブチロニトリルを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0637】

実施例 366. 7-(2-ブチニル)-3-(2-フェノキシエチル)ブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化486】



2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

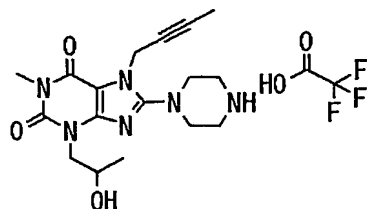
δ: 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 4.32 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.46 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.91-6.95 (m, 3H) 7.23-7.27 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0638】

実施例 367. 7-(2-ブチニル)-3-(2-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化487】



1-ブロモ-2-プロパノールを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

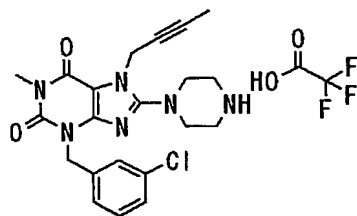


MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0639】

実施例 368. 7-(2-ブチニル)-3-[(3-クロロ)ベンジル]-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化488】



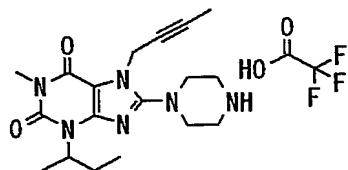
3-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0640】

実施例 369. 7-(2-ブチニル)-3-(1-メチルプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化489】



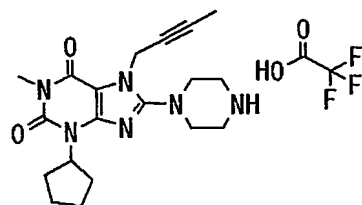
2-ブロモブタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0641】

実施例 370. 7-(2-ブチニル)-3-シクロペンチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 490】



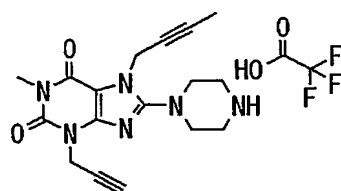
ブロモシクロペンタンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0642】

実施例 371. 7-(2-ブチニル)-3-プロピニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 491】



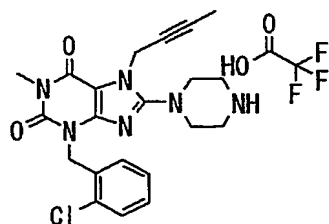
プロパルギルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0643】

実施例 372. 7-(2-ブチニル)-3-(2-クロロベンジル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 492】



2-クロロベンジルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物

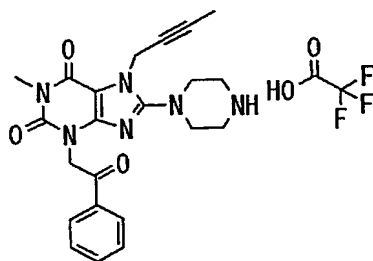
を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0644】

実施例 373. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化493】



フェナシルプロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

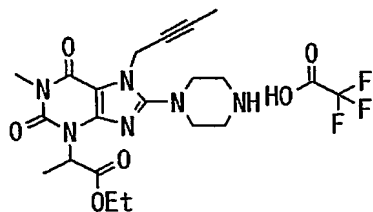
δ: 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96-2.99 (m, 4H) 3.28-3.31 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.50-7.54 (m, 2H) 7.61-7.65 (m, 1H) 8.02-8.05 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0645】

実施例 374. 7-(2-ブチニル)-3-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化494】



2-プロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

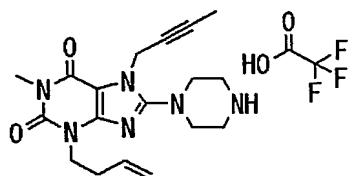
$\delta$ : 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.70 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.33-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.15-4.25 (m, 2H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.43 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 403 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0646】

実施例 375. 7-(2-ブチニル)-3-(3-ブテニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化495】



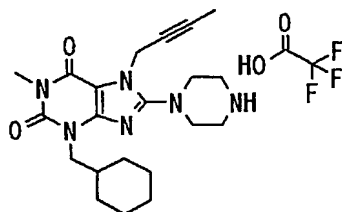
1-ブロモ-3-ブテンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 357 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0647】

実施例 376. 7-(2-ブチニル)-3-シクロヘキシルメチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化496】



ヨードメチルシクロヘキサンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

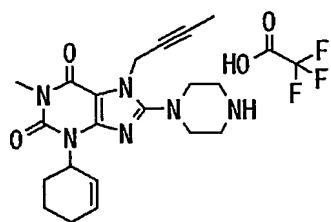
MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0648】

実施例 377. 7-(2-ブチニル)-3-(2-シクロヘキセニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 9 7】



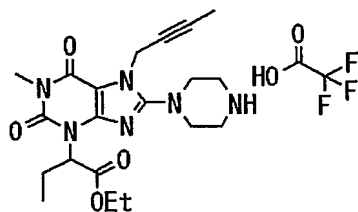
2-シクロヘキセニルプロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 6 4 9】

実施例 378. 2-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)-ブチリックアシッドエチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化 4 9 8】



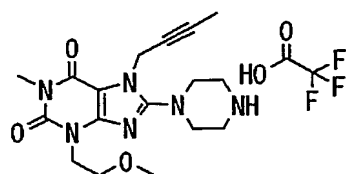
2-プロモブタン酸エチルエステルを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 6 5 0】

実施例 379. 7-(2-ブチニル)-3-(2-メトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 9 9】



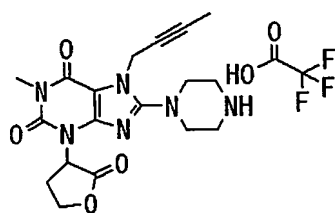
2-メトキシエチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0651】

実施例 380. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化500】



$\alpha$ -ブromo- $\gamma$ -ブチロラクトンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

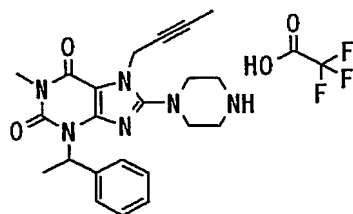
$\delta$ : 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.59-2.68 (m, 1H) 2.69-2.91 (m, 1H) 3.01-3.03 (m, 4H) 3.34-3.37 (m, 5H) 3.38 (s, 3H) 4.39-4.45 (m, 1H) 4.68 (dt, J=2.8, 9.2Hz, 2H) 4.84 (br, 2H)

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0652】

実施例 381. 7-(2-ブチニル)-3-(1-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化501】



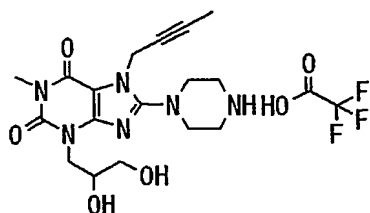
1-フェネチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0653】

実施例 382. 7-(2-ブチニル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-8-(  
ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化502】



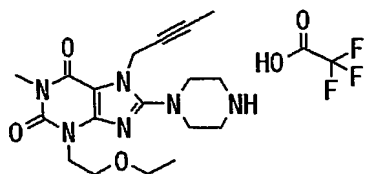
1-プロモプロパン-2,3-ジオールを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0654】

実施例 383. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化503】



2-エトキシエチルブロミドを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.01-3.06 (m, 4H) 3.33-3.46 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.58 (q, J=7.2Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.26 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

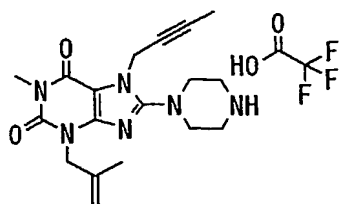
MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0655】

実施例 384. 7-(2-ブチニル)-3-(2-メチルプロペニル)-1-メチル-8-(ピペラ

ジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化504】



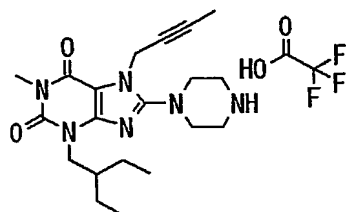
2-メチル-2-プロペニルブロミドを用いて実施例339と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0656】

実施例385. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エチルブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化505】



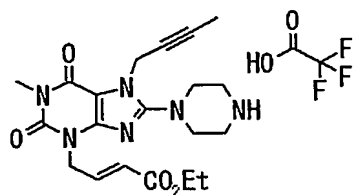
2-エチルブチルブロミドを用いて実施例339と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0657】

実施例386. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-2-プテン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化506】





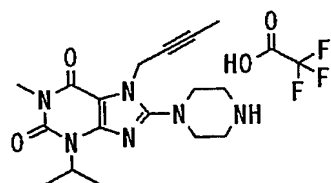
4-ブromo-2-ブテン酸エチルエステルを用いて実施例 339 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0658】

実施例 387. 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-  
イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化507】



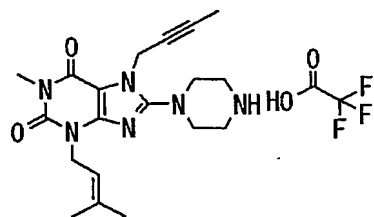
2-ヨードプロパンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0659】

実施例 388. 7-(2-ブチニル)-3-(3-メチル-2-ブテニル)-1-メチル-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化508】



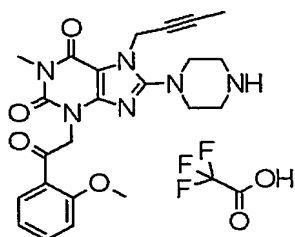
1-ブromo-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例 339 と同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0660】

実施例 389. 7-(ブト-2-イニル)-3-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシエチ  
ル]-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフ  
ルオロ酢酸塩

## 【化509】



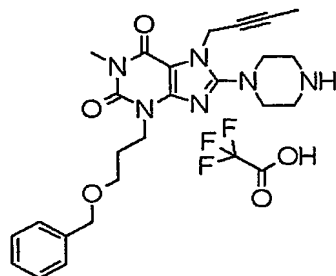
2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて、実施例339と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0661】

実施例390. 3-(3-ベンジルオキシプロピル)-7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-  
8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化510】



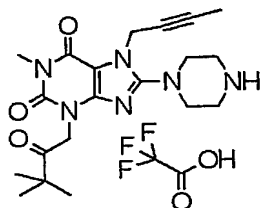
ベンジル 3-プロモプロピルエーテルを用いて、実施例339と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0662】

実施例391. 7-(ブト-2-イニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-  
8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸  
塩

## 【化511】



1-ブロモピナコロンを用いて、実施例339と同様に処理し、標記化合物を得た。

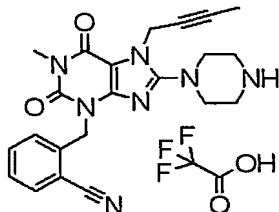
。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0663】

実施例392. 2-[7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

## 【化512】



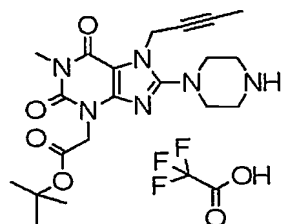
α-プロモ-o-トルニトリルを用いて、実施例339と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 418 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0664】

実施例393. [7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸第三ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 3】



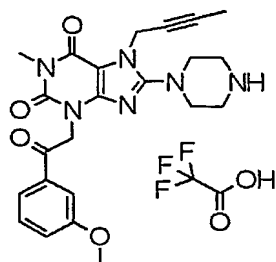
ブromo酢酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0665】

実施例 394. 7-(ブト-2-イニル)-3-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 4】



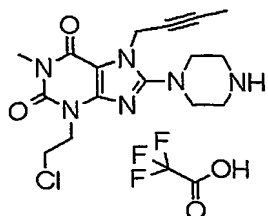
2-ブromo-3'-メトキシアセトフェノンを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0666】

実施例 395. 7-(ブト-2-イニル)-3-(2-クロロエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 5】



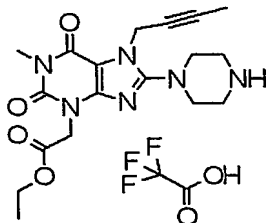
1-ブロモ-2-クロロエタンを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 365 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 6 7】

実施例 396. 7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 6】



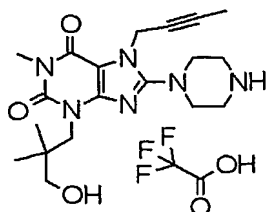
ブロモ酢酸エチルエステルを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 6 8】

実施例 397. 7-(ブト-2-イニル)-3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 7】



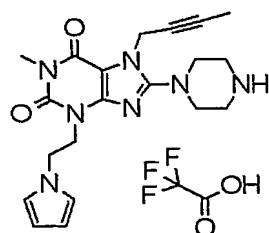
3-ブロモ-2,2-ジメチル-1-プロパノールを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 6 9】

実施例 398. 7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3-[2-(ピロロ-1-イル)エチル]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 8】



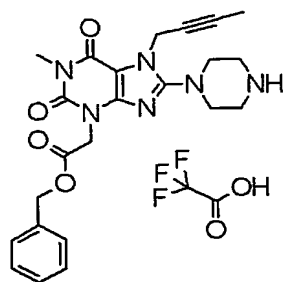
1-(2-ブロモエチル)ピロールを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 7 0】

実施例 399. [7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 1 9】



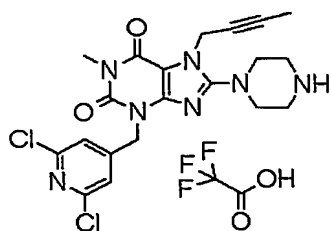
ブromo酢酸ベンジルエステルを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 7 1】

実施例 400. 7-(ブト-2-イニル)-3-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 2 0】

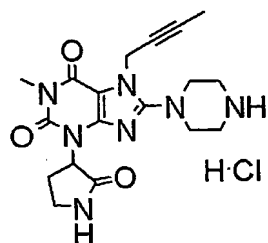


4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジンを用いて、実施例 339 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 463 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0 6 7 2】

実施例 401. 7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-3-(2-オキシピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

【化521】

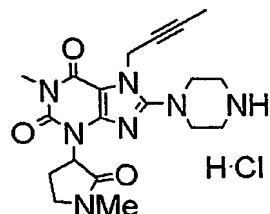
3-ブromo-2-オキソピロリジンを用いて、実施例339と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO)

$\delta$ : 1.80 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.32-2.48 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.20-3.55 (m, 10H)  
4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 5.14 (t,  $J=10\text{Hz}$ ) 7.94 (br.s, 1H) 9.04 (br.s, 2H)

【0673】

実施例402. 7-(ブト-2-イニル)-1-メチル-3-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

【化522】

3-ブromo-1-メチル-2-オキソピロリジンを用いて実施例339と同様に合成した。  
。

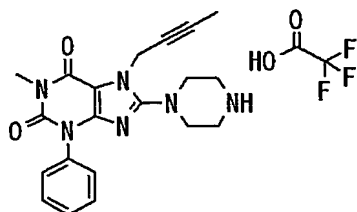
$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO)

$\delta$ : 1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.28-2.36 (m, 2H) 2.77 (s, 3H) 3.16 (s, 3H) 3.20-3.54 (m, 10H) 4.96 (br.s, 2H) 5.21 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 1H) 9.04 (br.s, 2H)

【0674】

実施例403. 7-(2-ブチニル)-3-フェニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩



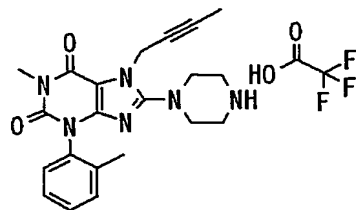
【化523】

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル12mg、フェニルボロン酸10mg、酢酸銅(II)10mg、ピリジン0.02mlをN,N-イメチルホルムアミド0.2mlに懸濁し、室温にて、3日間攪拌した。反応液を、NHシリカゲルを充填したショートカラムに通し、ろ液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物2.16mgを得た。

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0675】

実施例404. 7-(2-ブチニル)-3-(2-メチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

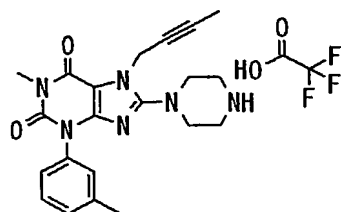
【化524】

2-メチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物1.74mgを得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0676】

実施例405. 7-(2-ブチニル)-3-(3-メチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

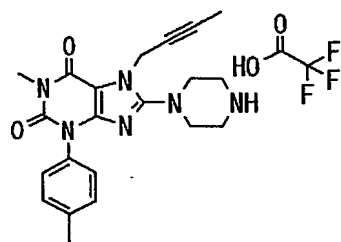
【化525】

3-メチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物 3.11mgを得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0677】

実施例406. 7-(2-ブチニル)-3-(4-メチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

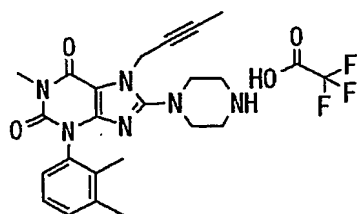
【化526】

4-メチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物 5.96mgを得た。

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0678】

実施例407. 7-(2-ブチニル)-3-(2,3-ジメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化527】

2,3-ジメチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化

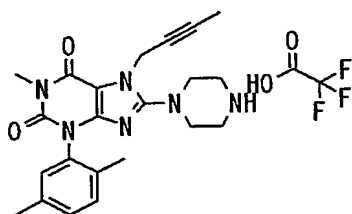
合物0.93mgを得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0679】

実施例 408. 7-(2-ブチニル)-3-(2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化528】



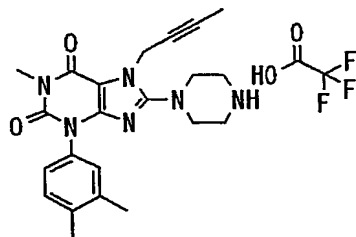
2,5-ジメチルフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化  
合物1.21mgを得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0680】

実施例 409. 7-(2-ブチニル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化529】



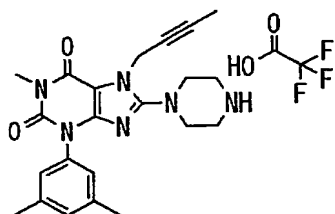
【0681】

3,4-ジメチルフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化  
合物5.88mgを得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0682】

実施例 410. 7-(2-ブチニル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペ  
ラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

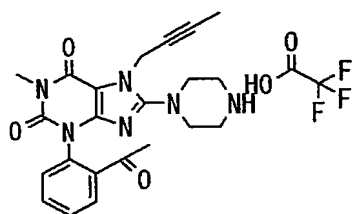
【化530】

3,5-ジメチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物8.09mgを得た。

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0683】

実施例411. 7-(2-ブチニル)-3-(2-アセチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

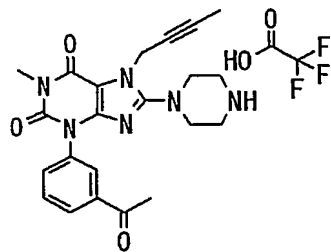
【化531】

2-アセチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物0.52mgを得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0684】

実施例412. 7-(2-ブチニル)-3-(3-アセチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化532】

3-アセチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物

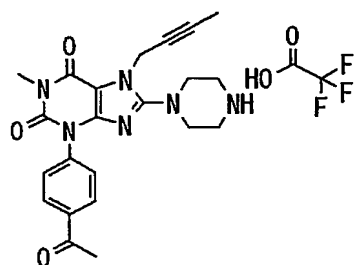
物3.70 mgを得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0685】

実施例 413. 7-(2-ブチニル)-3-(4-アセチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化533】



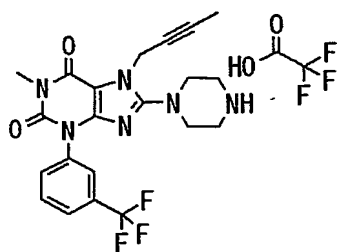
4-アセチルフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物3.71 mgを得た。

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0686】

実施例 414. 7-(2-ブチニル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化534】



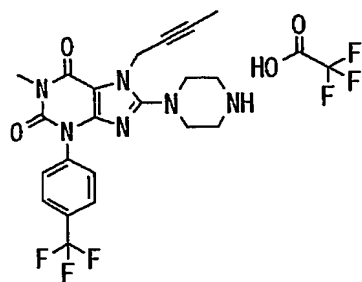
3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物6.79mgを得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0687】

実施例 415. 7-(2-ブチニル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化535】



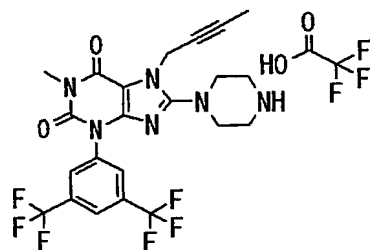
4-トリフルオロメチルフェニル硼酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物6.79mgを得た。

MS m/e (ESI) 447 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0688】

実施例416. 7-(2-ブチニル)-3-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化536】

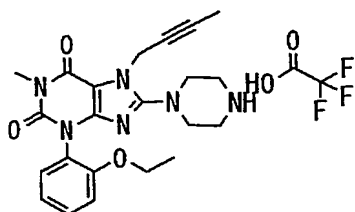


3,5-ビストリフルオロメチルフェニル硼酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物3.72 mgを得た。

MS m/e (ESI) 515 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0689】

実施例417. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

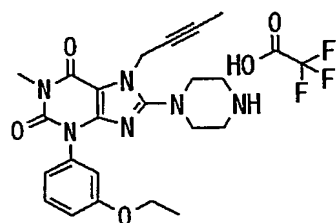
【化537】

2-エトキシフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物1.12 mgを得た。

MS m/e (ESI) 423(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0690】

実施例418. 7-(2-ブチニル)-3-(3-エトキシフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

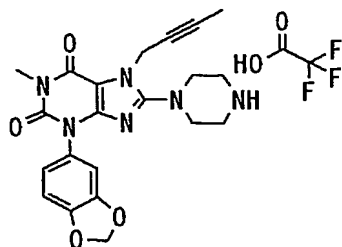
【化538】

3-エトキシフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物3.83 mgを得た。

MS m/e (ESI) 423(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0691】

実施例419. 7-(2-ブチニル)-3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化539】

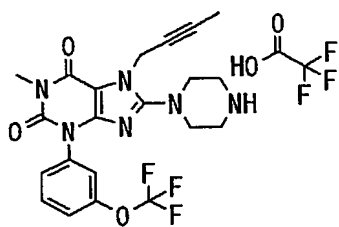
ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物 5.09 mg を得た。

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0692】

実施例 420. 7-(2-ブチニル)-3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化540】



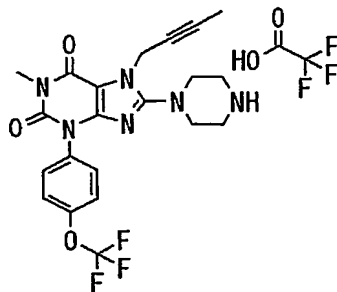
3-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物 5.08 mg を得た。

MS m/e (ESI) 463 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0693】

実施例 421. 7-(2-ブチニル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化541】



4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物 4.58 mg を得た。

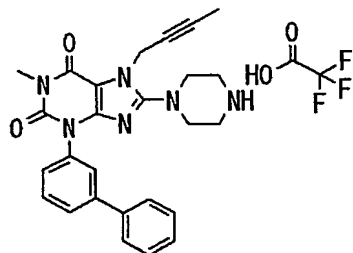
MS m/e (ESI) 463 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



## 【0694】

実施例 422. 7-(2-ブチニル)-3-(3-ビフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化542】



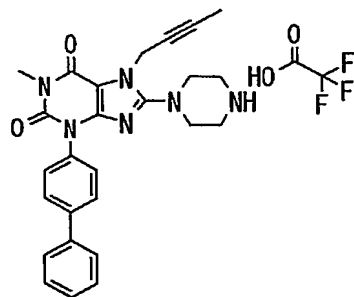
3-ビフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物 3.74 mgを得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0695】

実施例 423. 7-(2-ブチニル)-3-(4-ビフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化543】

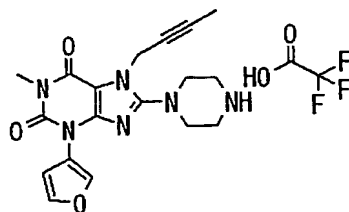


4-ビフェニルボロン酸を用いて実施例 403 と同様に処理し、標記化合物 4.28 mgを得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0696】

実施例 424. 7-(2-ブチニル)-3-(3-フリル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

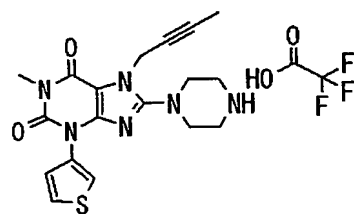
【化544】

3-フリルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物1.81mgを得た。

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0697】

実施例425. 7-(2-ブチニル)-3-(3-チエニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

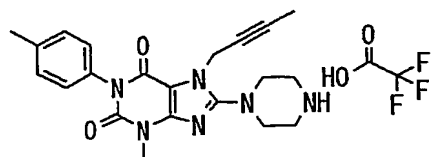
【化545】

3-チエニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物8.39 mgを得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0698】

実施例426. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(4-メチルフェニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化546】

4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル、4-メチルフェニルボロン酸を用いて実施例403と同様に処理し、標記化合物2.00 mgを得た。

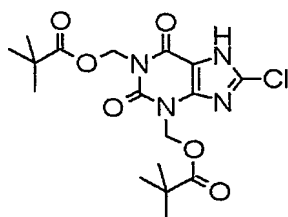
MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0699】

実施例 427. [7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸[8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

【化547】



2,2-ジメチルプロピオン酸[3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル2.31gをN,N-ジメチルホルムアミド18mlに溶解し、氷冷下でN-クロロスクシンイミド973mgを加え、氷冷下で10分、室温で20時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より標記化合物1.61gを得た。

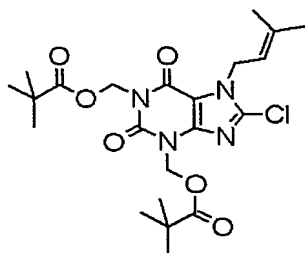
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.19 (s, 9H) 1.20 (s, 9H) 6.04 (s, 2H) 6.05 (s, 2H)

【0700】

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸[8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

## 【化 5 4 8】



2,2-ジメチルプロピオン酸[8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル600mgおよび炭酸カリウム630mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁させ、4-ブromo-2-メチル-2-ブテン183ulを室温で加えた。反応混合液を室温で24時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)溶出分画より標記化合物470mgを得た。

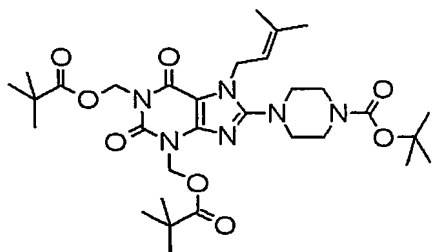
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.18 (s, 9H) 1.19 (s, 9H) 1.58 (s, 6H) 4.95 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 5.32 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H) 6.03 (s, 2H) 6.04 (s, 2H)

## 【0 7 0 1】

c) 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化 5 4 9】



2,2-ジメチルプロピオン酸[8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル470mgおよび1-ピペラジincarボン酸第三ブチルエステル21

8mgをN-メチルピロリドン4mlに溶解させ、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン160  $\mu$ lを加え、150℃で6.5時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、クロロホルムにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より標記化合物277mgを得た。

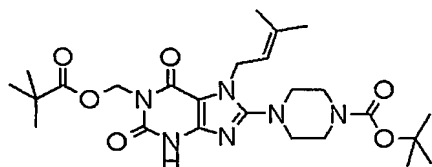
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.18 (s, 9H) 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.75 (s, 6H) 3.19 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H) 3.56 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H) 4.72 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 5.38-5.44 (m, 1H) 6.03 (s, 2H) 6.04 (s, 2H)

【0702】

d) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化550】



4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル277mgをテトラヒドロフラン3mlおよびメタノール6mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム21mgを加え、室温下で1時間10分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去して標記化合物214mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

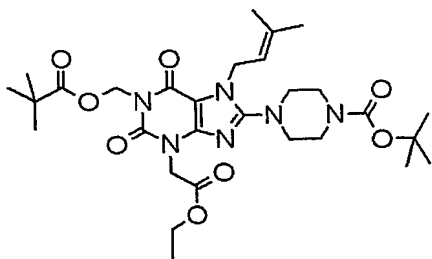
$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.75 (s, 6H) 3.15-3.21 (m, 4H) 3.53-3.59 (m, 4H) 4.67-4.73 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 6.00 (s, 2H)

【0703】

e) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチ

ル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化551】



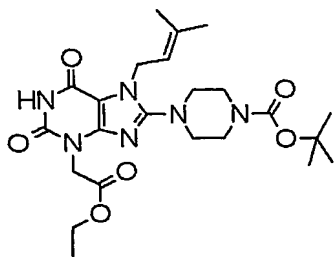
4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル43mgおよび炭酸カリウム13mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに懸濁させ、ブromo酢酸エチル9.6ulを加えた。反応混合物を室温で13時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去して標記化合物44mgを得た。

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 1.23-1.51 (m, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.74 (s, 6H) 3.14-3.20 (m, 4H) 3.52-3.58 (m, 4H) 4.17-4.27 (m, 2H) 4.68-4.72 (m, 2H) 4.75 (s, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 6.03 (s, 2H)

【0704】

f) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化552】



4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-

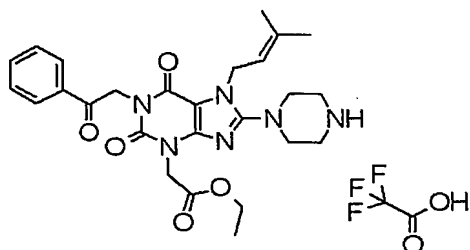
イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル44mgをテトラヒドロフラン1mlおよびメタノール2mlの混合溶媒に溶解させ、室温下、水素化ナトリウム4mgを加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応混合物から減圧下溶媒留去した後、残渣を逆相系のカラムで、溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 491(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0705】

g) [7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化553】



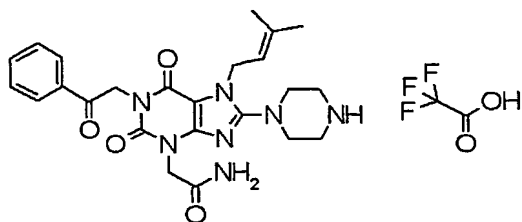
4-[3-エトキシカルボニルメチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル10mgおよび炭酸カリウム4mgをN,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ、2-ブロモアセトフェノン5mgを加えた。反応混合物を60で5時間攪拌し、酢酸エチルで希釈後、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層から溶媒留去し、得られた4-[3-エトキシカルボニルメチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの1/4相当量をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応混合物から溶媒留去後、残渣を逆相系のカラムで、溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物0.23mgを得た。

MS m/e (ESI) 509(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0706】

実施例 428. 2-[7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセタミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化554】



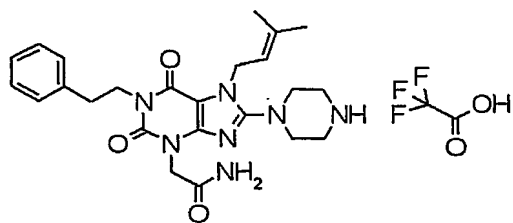
2-ブロモアセタミドと2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例 427と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0707】

実施例 429. 2-[7-(3-メチルブト-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセタミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化555】



2-ブロモアセタミドと(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 427と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

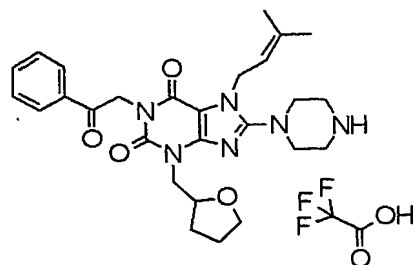
## 【0708】

実施例 430. 7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロプ



リン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化556】



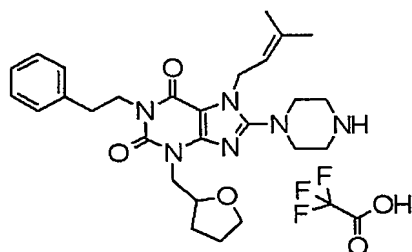
テトラヒドロフルフリルブロミドと2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例427と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 507 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0709】

実施例431. 7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化557】



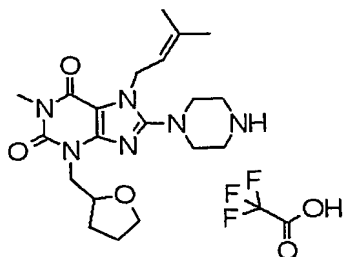
テトラヒドロフルフリルブロミドと(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例427と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 493 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0710】

実施例432. 1-メチル-7-(3-メチルブト-2-エニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 5 8】



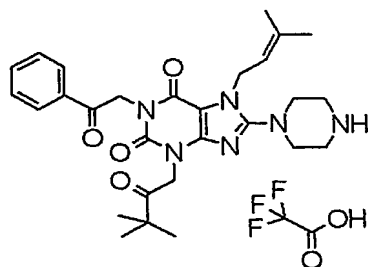
テトラヒドロフルフリルブロミドとヨウ化メチルを用いて、実施例 4 2 7 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 403 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0 7 1 1】

実施例 4 3 3. 3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 5 9】



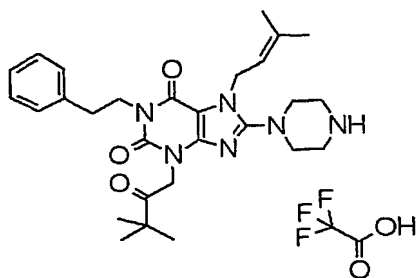
1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノンと2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例 4 2 7 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 521 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0 7 1 2】

実施例 4 3 4. 3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-7-(3-メチルブト-2-エニル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

## 【化560】



1-ブromo-3,3-ジメチル-2-ブタノンと(2-ブromoエチル)ベンゼンを用いて、実施例427と同様に処理し、標記化合物を得た。

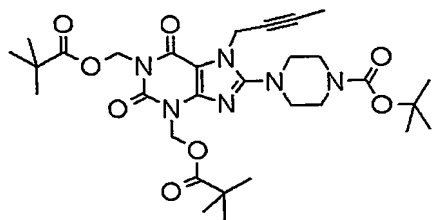
MS m/e (ESI) 507 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0713】

実施例435. [7-(ブト-2-イニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化561】



2,2-ジメチルプロピオン酸1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-3-イルメチルエステルを用いて実施例131-a)と同様に処理し、標記化合物を得た。

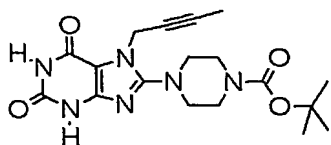
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.02 (s, 2H) 6.03 (s, 2H)

## 【0714】

b) 4-[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化562】



【0715】

4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.9gをテトラヒドロフラン20mlおよびメタノール10mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム0.31gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を留去し、標記化合物1.2gを得た。

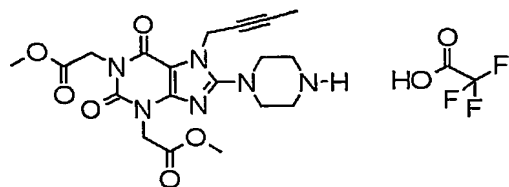
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.00 (s, 1H) 9.33 (s, 1H)

【0716】

c) [7-(ブト-2-イニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化563】



4-[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mgおよび炭酸カリウム21mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、プロモ酢酸メチル15 $\mu$ lを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム

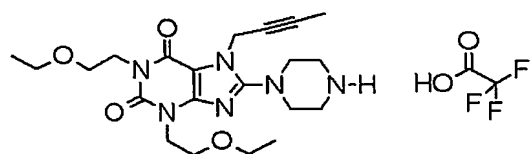
で乾燥した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物2.2mgを得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0717】

実施例 436. 7-(ブト-2-イニル)-1,3-ビス-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化564】



2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて実施例 435-c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

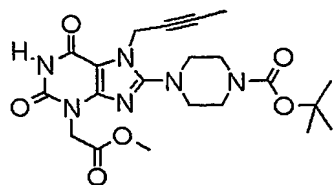
MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0718】

実施例 437. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化565】



4-[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル50mgおよび炭酸カリウム20mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、氷冷下プロモ酢酸メチル14μlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。有機層を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より標記化合物 26mg を得た。

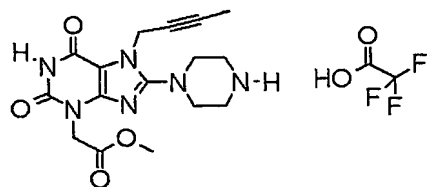
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.32-3.35 (m, 4H) 3.56-3.58 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.73 (s, 2H) 4.84 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (s, 2H)

【0719】

b) [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化566】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 13mg をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 2.4 mg を得た。

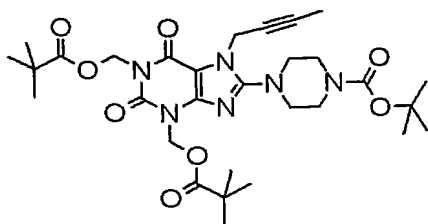
MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0720】

実施例 438. 7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化567】



2,2-ジメチルプロピオン酸[3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.0g、1-ブロモ-2-ブチン0.28ml、無水炭酸カリウム0.73g、N,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(ブト-2-イニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.06gを得た。

この全量、N-クロロコハク酸イミド390mg、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル1.18gを得た。

この全量、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.4gの混合物を150℃の油浴中30分加熱攪拌した。反応液を20-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物1.34gを得た。

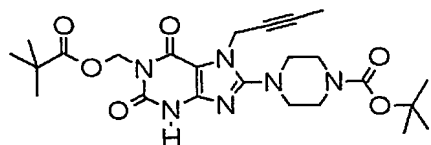
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 6.02 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)

【0721】

b) 4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化568】



4-[7-(ブト-2-イニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.63gをテトラヒドロフラン4mlおよびメタノール2mlの混合溶媒に溶解し、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン0.18mlを加え、室温で終夜攪拌した。反応液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:5) 溶出分画より標記化合物0.29gを得た。

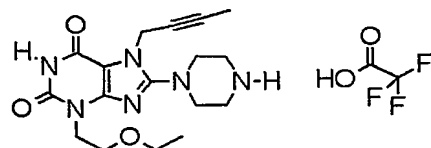
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.86 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.00 (s, 2H) 9.08 (s, 1H)

【0722】

c) 7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化569】



4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル50mgおよび炭酸カリウム15mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlに溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル12 $\mu$ lを加えた。60℃で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキ



サン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。

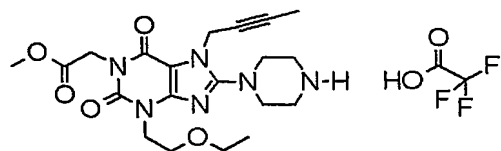
次いで得られた4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン1.0ml およびメタノール0.5mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。得られた4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの1/4相当量をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物3.2mgを得た。

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0 7 2 3】

実施例 4 3 9. 「7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(  
ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル」-酢酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

【化570】



実施例 4 3 8 -c) で得られた 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル の 1/4 相当量 および 炭酸カリウム 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.8ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 10  $\mu$ l を加えた。室温で終夜攪拌した後、

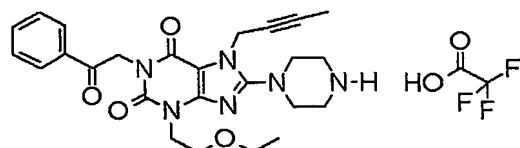
酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物3.2 mgを得た。

MS m/e (ESI) 433 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0724】

実施例 440. 7-(ブト-2-イニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化571】



2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 439 と同様に処理し、標記化合物を得た。

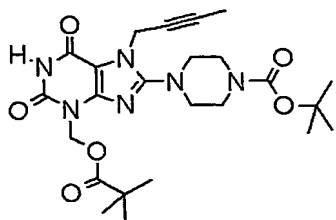
MS m/e (ESI) 479 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0725】

実施例 441. 「7-(ブト-2-イニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化572】



4-[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル1.1gおよび炭酸カリウム0.43gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷下クロロメチルピバレート0.60mlを加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液にて洗浄し、標記化合物0.57gを得た。

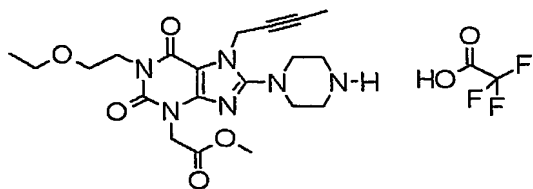
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.18 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H) 4.84 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.99 (s, 2H) 7.72 (s, 1H)

## 【0726】

b) [7-(ブト-2-イニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化573】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル40mgおよび炭酸カリウム17mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル14 $\mu$ lを加えた。60℃で5時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機

層を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。

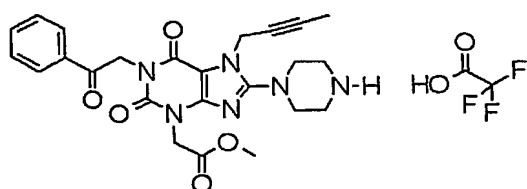
次いで得られた4-[7-(ブト-2-イニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン1.0ml およびメタノール0.5mlの混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム5mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2N塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、炭酸カリウム10mgおよびブromo酢酸メチル10  $\mu$ lを加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物6.2mgを得た。

MS m/e (ESI) 433(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0727】

実施例 442. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

【化574】



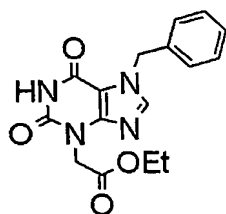
2-ブromoアセトフェノンを用いて実施例 441と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 479(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0728】

実施例 443. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル塩酸塩  
(7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル

## 【化575】



7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン3.0g、無水炭酸カリウム2.0g、N,N-ジメチルホルムアミド60mlの混合物を40℃の油浴中加熱攪拌し、ブromo酢酸エチル1.5gを加え、同温で4時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-40%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物1.3gを得た。

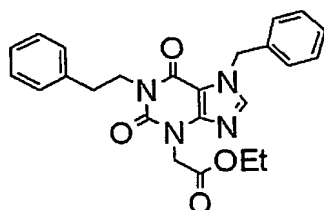
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 4.23 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (s, 2H) 5.04 (s, 2H) 7.31-7.39 (m, 5H) 7.51 (s, 1H) 8.01 (br.s, 1H)

## 【0729】

[7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

## 【化576】



(7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル300mg、無水炭酸カリウム250mg、2-ブromoエチルベンゼン0.25ml、N,N-ジ

メチルホルムアミド5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を10-20%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物366mgを得た。

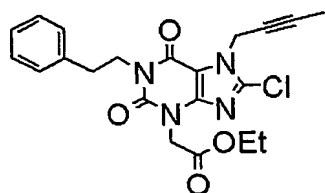
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.29 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.22 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.24 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.83 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.17-7.39 (m, 10H) 7.49 (s, 1H)

【0730】

[7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

【化577】



[7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル366mg、酢酸10mlの混合物に触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下一晩室温攪拌した。触媒をろ過して除いた後減圧濃縮し残渣320mgを得た。この濃縮残渣全量、無水炭酸カリウム260mg、1-ブromo-2-ブチン0.1ml、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、290mg油状物質を得た。この油状物質全量、N,N-ジメチルホルムアミド3ml、N-クロロコハク酸イミド120mgの混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物273mgを得た。

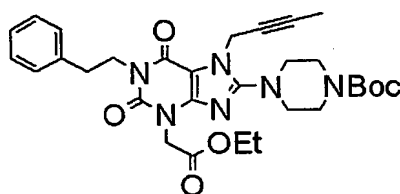
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.31 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.21 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (s, 2H) 5.09 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)

【0731】

4-[7-(ブト-2-イニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化578】



[7-(ブト-2-イニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル273mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル360mgの混合物を150℃の油浴中30分加熱した。反応液を20-30%酢酸エチル／ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物320mgを得た。

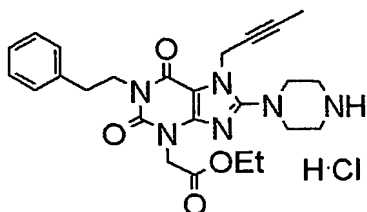
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.33 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.57 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 4.19 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.76 (s, 2H) 4.86 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.25-7.34 (m, 4H)

【0732】

[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル塩酸塩

## 【化579】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル27mg、トリフルオロ酢酸0.25mlの混合物を30分室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール／水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )

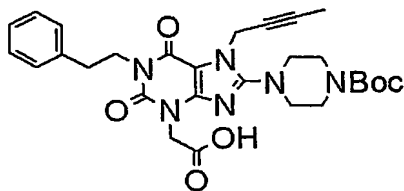
$\delta$ : 1.22 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.80 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.51 (m, 4H) 4.05 t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.17 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.69 (s, 2H) 4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.24 (m, 3H) 7.30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)

## 【0733】

実施例 4 4 4. 「7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」酢酸塩酸塩

4-[7-(ブト-2-イニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

## 【化580】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル190mg、エタノール3ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液を0.55ml加え、酢



酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物166mgを得た。

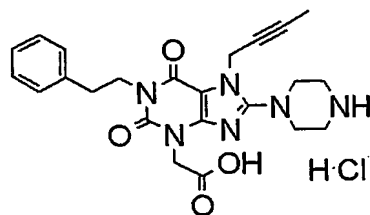
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.34 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 3.58 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H) 4.19 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.82 (s, 2H) 4.85 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.24-7.33 (m, 4H)

【0734】

[7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸塩酸塩

【化581】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル22mgを用いて、実施例443e)と同様に標記化合物2.2mgを得た。

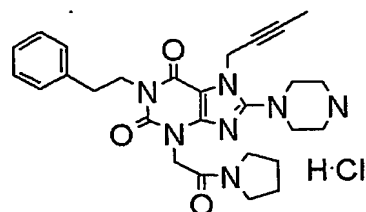
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$

$\delta$ : 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.80 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.23-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.05 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.59 (s, 2H) 4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.25 (m, 3H) 7.30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)

【0735】

実施例445. 7-(ブト-2-イニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン塩酸塩

## 【化582】



4-[7-(ブト-2-イニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mg、ジエチル燐酸シアニド $8\mu\text{l}$ 、トリエチルアミン $10\mu\text{l}$ 、ピロリジン $20\mu\text{l}$ 、N,N-ジメチルホルムアミド0.3mlの混合物を室温3日間放置した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸0.5mlを加え、室温で30分反応した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%メタノール／水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物3.2mgを得た。

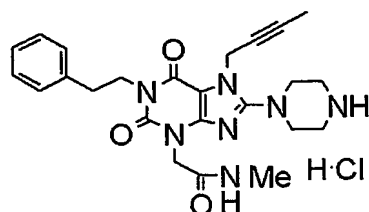
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )

$\delta$ : 1.76-1.84 (m, 5H) 1.95 (quint.  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.79 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.22-3.34 (m, 6H) 3.45-3.52 (m, 4H) 3.55 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.03 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.18-7.26 (m, 3H) 7.31 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H)

## 【0736】

実施例446. 「7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」-N-メチルアセトアミド塩酸塩

## 【化583】



メチルアミン水溶液を用いて実施例445と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )

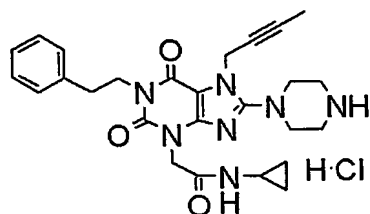
$\delta$ : 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.61 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 3H) 2.79 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.20-3.28

(m, 4H) 3.44-3.52 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.48 (s, 2H) 4.96 (q, J=2 Hz, 2H) 7.19-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, J=7Hz, 2H) 8.09 (br.d, J=5Hz, 1H)

## 【0737】

実施例 447. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド塩酸塩

## 【化584】



シクロプロピルアミンを用いて実施例 445 と同様に合成した。

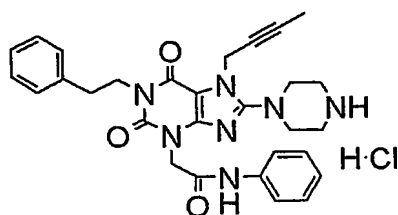
<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 0.39-0.44 (m, 2H) 0.60-0.66 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.60-2.68 (m, 1H) 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.31 (t, J=8 Hz, 2H) 8.27 (d, J=4Hz, 1H)

## 【0738】

実施例 448. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド塩酸塩

## 【化585】



アニリンを用いて実施例 445 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

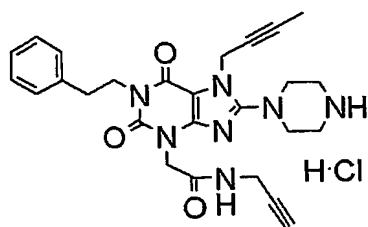
δ: 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.81 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (

m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.74 (s, 2H), 4.98 (q, J=2Hz, 2H) 7.06 (t, J=8Hz, 1H) 7.18-7.35 (m, 7H) 7.56 (d, J=8Hz, 2H) 9.01 (br.s, 2H) 10.39 (s, 1H)

## 【0739】

実施例 449. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(プロパ-2-イニル)アセトアミド塩酸塩

## 【化586】



プロパルギルアミンを用いて実施例 445 と同様に合成した。

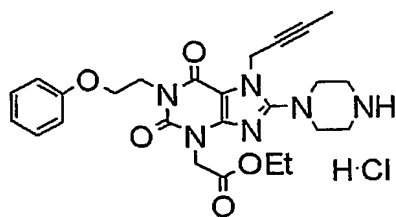
$^1\text{H-NMR}$  (d<sub>6</sub>-DMSO)

$\delta$ : 1.81 (t, J=3Hz) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.18 (t, J=2Hz 1H), 3.22-3.32 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (dd, J=2Hz, 5Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.51 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.16-7.34 (m, 5H) 8.66 (t, J=5Hz, 1H) 8.96 (br.s, 2H)

## 【0740】

実施例 450. [7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル塩酸塩

## 【化587】



2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 443 と同様に合成した。

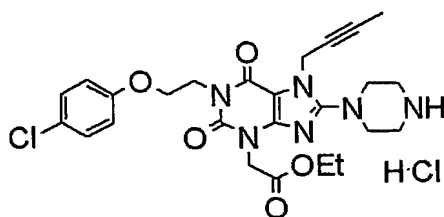
<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 1.20 (t, J=7Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H)  
 4.06-4.19 (m, 4H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.97 (s, 2H) 6.88-6.9  
 6 (m, 3H) 7.26 (t, J=7Hz, 2H) 8.96 (br.s, 2H)

【0741】

実施例 451. 「7-(ブト-2-イニル)-2,6-ジオキソ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)  
エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル」酢酸エチ  
ルエステル塩酸塩

【化588】



2-ブロモエチル (4-クロロフェニル) エーテルを用いて実施例 443 と同様に合  
 成した。

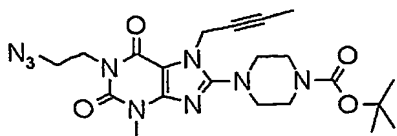
<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 1.20 (t, J=7Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.26 (br.s, 4H) 3.46-3.54 (m, 4H) 4.  
 10-4.20 (m, 4H) 4.23 (t, J=6Hz, 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 6.93 (d, J  
 =9Hz, 2H) 7.30 (d, J=9Hz, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

【0742】

実施例 452. N-[2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラ  
ジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチル]アセトアミド ト  
リフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-アジドエチル)-7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メ  
 チル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カ  
 ルボン酸第三ブチルエステル

【化589】

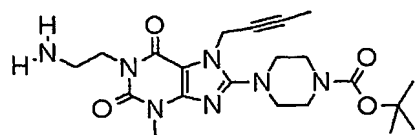
4-[7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.28gをピリジン4mlに溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド73 $\mu$ lを加えた。室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、2N塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧留去し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、アジ化ナトリウム47mgを加え、50℃にて3時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2) 溶出分画より、標記化合物0.17gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.50 (s, 3H) 3.56 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 3.57-3.60 (m, 4H) 4.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.86 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0743】

b) 4-[1-(2-アミノエチル)-7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

【化590】

4-[1-(2-アジドエチル)-7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル0.17gをテトラヒドロフラン3.5mlに溶解し、水0.23mlおよびトリフェニルホスフィン0.13gを加えた。室温で終夜攪拌した後、溶媒を

減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物0.12gを得た。

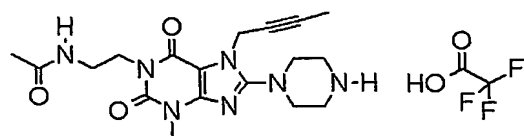
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.51 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.10 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.86 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

【0744】

c) N-[2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

【化591】



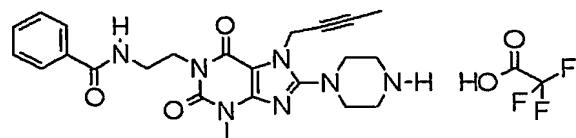
4-[1-(2-アミノエチル)-7-(ブト-2-イニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル20mgをジクロロメタン1mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン14 $\mu$ lおよびアセチルクロリド4 $\mu$ lを加え、室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、室温にて30分攪拌した。有機層を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水アセトニトリルトリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物12 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0745】

実施例 453. N-[2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化592】



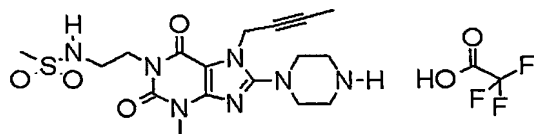
ベンゾイルクロリドを用いて実施例452-c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0746】

実施例454. N-[2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化593】



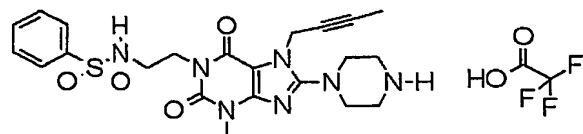
メタンスルホニルクロリドを用いて実施例452-c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0747】

実施例455. N-[2-[7-(ブト-2-イニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-エチル]ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【化594】



ベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例452-c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 486 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

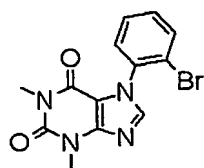


【0748】

実施例 456. 1,3-ジメチル-9,9a,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-1H-1,3,4b,11,13a,14-ヘキサアザトリベンゾ[a,e,h]アズレン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-(2-ブロモフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

【化595】



テオフィリン13.42gおよび2-ブロモフェニルボロン酸30.07gを用いて実施例 270a)と同様に処理し、標記化合物7.32gを得た。

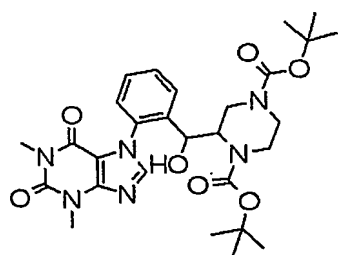
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 3.38 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 7.39-7.52 (m, 3H) 7.66 (s, 1H) 7.76 (d, J=7.0Hz, 1H)

【0749】

b) 2[[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)フェニル]ヒドロキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル

【化596】



窒素雰囲気下、 $-70^\circ\text{C}$ で7-(2-ブロモフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン0.908gのテトラヒドロフラン40ml溶液にt-ブチルリチウムの1.7モルペンタン溶液1.8mlを滴下し、加えた。10分攪拌した後、2-ホルミルピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル0.989gのテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下し、加えた。反応液を室温まで上温させた後、塩化アンモニウムの飽和

水溶液100mlを加え、酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3から1:1)溶出分画より標記化合物の二つの異性体を溶出順にそれぞれ0.214gと0.128g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.38 (s, 9H) 1.50 (s, 9H) 2.74-2.81 (m, 1H) 2.85-2.97 (m, 1H) 3.10-3.19 (m, 1H) 3.38 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 3.76-3.83 (m, 4H) 4.49 (t,  $J=9.7\text{Hz}$ , 1H) 7.38-7.45 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 571( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

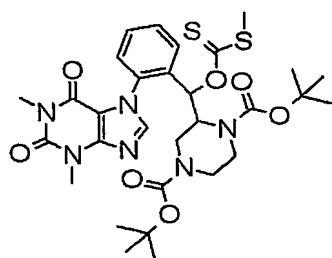
$\delta$ : 1.18(s, 9H) 1.36(s, 9H) 2.68-2.90 (m, 3H) 3.28 (s, 3H) 3.52-3.70 (m, 4H) 3.60 (s, 3H) 4.39 (m, 1H) 7.24 (m, 1H) 7.39-7.52 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 571( $\text{MH}^+$ )

【0750】

c) 2-[1-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)フェニル]-1-メチルスルファニルチオカルボニルオキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル

【化597】



窒素雰囲気下、0℃で2-[[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)-フェニル]ヒドロキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル(低極性の方)0.214gのテトラヒドロフラン10ml溶液に水素化ナトリウム(60%油性)を加え、20分室温で攪拌した。0℃に戻し、二硫化炭素0.045mlを加え、1時間攪拌した後、ヨウ化メチル0.047mlを加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル50mlおよび20mlに注ぎ、有機層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:7)溶出分画より標記化合物0.175gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.40 (s, 9H) 1.46 (s, 9H) 2.44 (s, 3H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.02-3.14 (m, 1H) 3.20-3.25 (m, 1H) 3.38 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.71-4.01 (m, 4H) 6.80 (m, 1H) 7.26-7.55 (m, 5H)

同様に高極性の2-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)フェニル]ヒドロキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル0.128gからもうひとつの異性体0.086gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

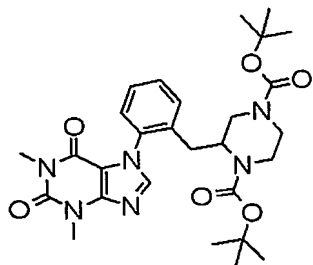
$\delta$ : 1.24 (s, 9H) 1.40 (s, 9H) 2.24 (s, 3H) 2.55-2.62 (m, 1H) 2.70-2.82 (m, 1H) 2.84-3.01 (m, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.61-3.83 (m, 3H) 4.08-4.20 (m, 1H) 6.40 (m, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.39-7.58 (m, 4)

H)

【0751】

d) 2-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)ベンジル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル

【化598】



窒素雰囲気下で2-[1-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)フェニル]-1-メチルスルファニルチオカルボニルオキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル(低極性の方)0.175g、水素化トリブチルすず0.25gおよび2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)0.010gをトルエン5mlに溶かし、2時間加熱還流した。反応液を冷却し、溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より標記化合物0.123g得た。

同様に高極性異性体の2-[1-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)フェニル]-1-メチルスルファニルチオカルボニルオキシメチル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル0.086gから標記化合物0.055gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

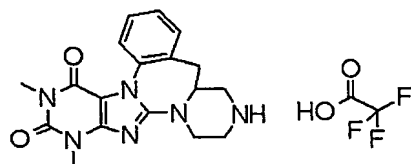
$\delta$ : 1.31 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 2.45-3.02 (m, 5H) 3.34 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.75-4.04 (m, 4H) 7.33 (m, 1H) 7.53 (s, 4H)

MS m/e (ESI) 555(MH<sup>+</sup>)

【0752】

e) 1,3-ジメチル-9,9a,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-1H-1,3,4b,11,13a,14-ヘキサアザトリベンゾ[a,e,h]アズレン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

【化599】



2-[2-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)ベンジル]ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-第三ブチルエステル0.055gをトリフルオロ酢酸0.5mlに溶かし30分攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、N-クロロコハク酸イミド0.025gを加えた。14時間室温で攪拌した後、1,8-ジアザビシクロ-[5,4,0]-7-ウンデセン0.050mlを加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を逆相系のカラムで、溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物0.0079gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$ : 2.45-2.56 (m, 2H) 3.09-3.96 (m, 7H) 3.35 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 7.44-7.52 (m, 2H) 7.53-7.63 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 353(MH<sup>+</sup>)

【0753】

【試験例1】

一般式 (I) および (II) で表わされる化合物の DPP IV 阻害作用の測定  
反应用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP  
IV を 10 mU/mL になるよう溶解し、これを 110  $\mu$ l 添加した。さらに  
薬物を 15  $\mu$ l 添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶  
解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25  $\mu$ l (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵  
素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25  $\mu$ l 加え、反  
応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め  
IC<sub>50</sub> を算出した。

【0754】

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1	287	実施例4	211
実施例7	401	実施例9	141
実施例12	183	実施例13	125
実施例16	272	実施例20	152
実施例22	17	実施例29	310
実施例53	46.9	実施例64	126
実施例73	33.4	実施例76	86.5
実施例79	35.7	実施例82	161
実施例83	27.4	実施例86	4.08
実施例88	2.89	実施例98	9.69
実施例109	1480	実施例115	185
実施例147	0.654	実施例156	9.48
実施例159	4.56	実施例182	6.39
実施例189	6.63	実施例190	8.02
実施例197	20.4	実施例277	8.77
実施例279	9.52	実施例285	6.97
実施例286	7.18	実施例330	1.2
実施例331	2.16	実施例428	2.46
実施例430	5.78	実施例431	7.48
実施例433	4.86	実施例440	1.95
実施例442	1.81	実施例443	4.02
実施例444	0.864	実施例445	1.14
実施例449	0.472		

【0755】

## 【試験例 2】

DPP IV 欠損ラットの GLP-1 濃度に対するメトフォルミン、ブフォルミン、フェンフォルミンの影響

動物：DPP IV を欠損した雄性 Fisher ラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

表 2 に示した用量で、被検化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5% メチルセルロース水溶液とし、5 mL/kg の容量で経口投与した。

### [採血およびGLP-1の測定]

被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与後1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250 $\mu$ lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離(10000g、2分、4℃)して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット(Linco)を用いて測定した。

結果:

結果は、平均値 $\pm$ 標準誤差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比較検定して表2に示した。

【0756】

【表2】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100 $\pm$ 0.0	87.2 $\pm$ 4.8	100.4 $\pm$ 7.8	110.6 $\pm$ 6.8
メトフォルミン	30	100 $\pm$ 0.0	99.9 $\pm$ 3.7	106.6 $\pm$ 5.0	116.3 $\pm$ 2.7
メトフォルミン	100	100 $\pm$ 0.0	111.6 $\pm$ 7.9	116.3 $\pm$ 8.2	150.6 $\pm$ 7.2
メトフォルミン	300	100 $\pm$ 0.0	140.0 $\pm$ 11.5	199.3 $\pm$ 32.4	227.1 $\pm$ 35.5*
ブフォルミン	30	100 $\pm$ 0.0	118.7 $\pm$ 9.3	122.7 $\pm$ 7.1	114.6 $\pm$ 4.4
ブフォルミン	100	100 $\pm$ 0.0	163.6 $\pm$ 19.6*	171.2 $\pm$ 9.1	195.8 $\pm$ 36.6*
フェンフォルミン	30	100 $\pm$ 0.0	125.3 $\pm$ 10.7	120.0 $\pm$ 7.2	126.7 $\pm$ 10.7
フェンフォルミン	100	100 $\pm$ 0.0	316.9 $\pm$ 26.4***	330.7 $\pm$ 112.4*	236.5 $\pm$ 20.5*

\*: P < 0.05 vs 媒体対照群

\*\*\*: P < 0.001 vs 媒体対照群

メトフォルミン300mg/kg投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中の活性型GLP-1濃度は投与後5時間後に明確に上昇した。また、ブフォルミン100mg/kg投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中の活性型GLP-1濃度は投与後1及び5時間後に明確に上昇した。さらに、フェンフォルミン100mg/kg投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中の活性型GLP-1濃度は投与後1、3、5時間後に明確に上昇した。

【0757】

### 【試験例3】

正常ラットのGLP-1濃度に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤(バリ

ルピロリジド (Val-Pyr) ) ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物: DPP IVを保持する正常雄性Fisherラット (日本クレアより購入)

方法:

[被検化合物の調整及び投与]

表3に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-1の測定]

被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与後1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250  $\mu$ lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離 (10000 g、2分、4℃) して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット (Linco) を用いて測定した。

結果:

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験 (Dunnett's test) で比較検定して表3に示した。

【0758】

【表3】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100±0.0	112±15	125±21	84±10
メトフォルミン	300	100±0.0	117±9	149±24	94±10
Val-Pyr	30	100±0.0	127±6	136±20	91±2
メトフォルミン + Val-Pyr	300 + 30	100±0.0	162±8***	215±19*	177±15***

\*: P < 0.05 vs 媒体対照群

\*\*\*: P < 0.001 vs 媒体対照群



メトフォルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型GLP-1濃度の増加は確認できなかったが、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与後1、3および5時間後に明確に上昇した。この結果は、メトフォルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

【0759】

【試験例4】

DPP IV欠損ラットのGLP-2濃度に対するメトフォルミンの影響

動物：DPP IVを欠損した雄性Fisherラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

表4に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

〔採血およびGLP-2の測定〕

被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与後1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250  $\mu$ lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000 g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-2をGLP-2 ELISAキット（矢内原研究所）を用いて測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、t検定で比較検定して表4に示した。

【0760】

【表 4】

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-2濃度(ng/ml)			
		0	1	3	5
媒体対照		1.39±0.05	1.31±0.02	1.36±0.04	1.28±0.07
メトフォルミン	300	1.32±0.02	1.65±0.06***	2.08±0.07***	2.15±0.05***

\*\*\*:  $P < 0.001$  vs 媒体対照群

メトフォルミン投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中GLP-2濃度は投与後1、3および5時間後に明確に上昇した。GLP-2は、消化器疾患の予防・治療に有用であるとの報告がなされている (Am. J. Physiol. 277: E937-E947 (1999), Current Opinion in Investigation Drugs. 2(4): 505-509 (2001), Gut. 50: 428-435 (2002), Gastroenterology. 122:531-544 (2002), Cancer Research. 61: 687-693 (2001))。この結果より、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の作用を相乗的に増強することが可能であると考えられ、消化管疾患の治療に有効である可能性を示唆する。

【0761】

## 【発明の効果】

本発明の、DPP IV阻害剤とビグアニド剤からなる医薬は、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強により、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患等の予防・治療剤として有用である。さらに本発明の医薬により、各薬剤の単独投与の場合に比べて、各薬剤の使用量を低減し、ビグアニド剤の有する副作用（例えば、下痢等の消化器障害）を軽減することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ビグアニド剤により増加した血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強を有することを特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤とビグアニド剤とを組み合わせる医薬。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 EP03EE0801  
【提出日】 平成15年 8月22日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 特願2002-280137  
【補正をする者】  
    【識別番号】 000000217  
    【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
    【代表者】 内藤 晴夫  
【手続補正1】  
    【補正対象書類名】 特許願  
    【補正対象項目名】 発明者  
    【補正方法】 変更  
    【補正の内容】  
        【発明者】  
        【住所又は居所】 茨城県土浦市大字常名 8 2 0 - 1  
        【氏名】 安田 信之  
        【発明者】  
        【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 - 1 9 - 1 - 3 - 3 0 4  
        【氏名】 山崎 一斗  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 宣誓書 1  
    【援用の表示】 平成15年8月21日付け提出の本件に関する手続補足書に添付  
                    のものを援用する。  
    【物件名】 誤記理由書 1  
    【援用の表示】 平成15年8月21日付け提出の本件に関する手続補足書に添付  
                    のものを援用する。

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-280137
受付番号	50301380487
書類名	手続補正書
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成 15 年 9 月 30 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【補正をする者】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

特願 2002-280137

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名

エーザイ株式会社